

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 381

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

EHRENREICH Théodore

Né le 30 Juillet 1913 à New-York (Etats-Unis)

Contribution à l'étude

DES

Hormones Gonadotropes

Leur action sur l'appareil génital mâle

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE

FRANÇAISE

23, rue du Cherche-Midi, PARIS

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

EHRENREICH Théodore

Né le 30 Juillet 1913 à New-York (Etats-Unis)

Contribution à l'étude

DES

Hormones Gonadotropes

Leur action sur l'appareil génital mâle

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE

FRANÇAISE

23, rue du Cherche-Midi, PARIS

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'assistance médico-sociale	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT.			
SÉZARY			

MM.

ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON FRERE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Avant d'exposer ce travail, nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers ceux qui l'ont rendu possible.

A notre Maître, M. le Professeur M. LAIGNEL-LAVASTINE, Membre de l'Académie de Médecine, Médecin de la Pitié, qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous voudrions lui exprimer ici toute notre reconnaissance pour l'énorme profit que nous avons tiré de son enseignement.

A notre Maître, M. le Professeur H. SIMONNET, qui, depuis quatre ans, nous a réservé un accueil toujours bienveillant dans son laboratoire à l'Hôpital Henri-Roussel et à l'Ecole d'Alfort. Il a bien voulu nous associer à ses travaux, et par son enseignement clair et précis a jeté les bases de nos connaissances en biologie et en endocrinologie expérimentale. Il nous a encouragé tant sur le plan intellectuel par le concours de ses idées et de sa vaste érudition, que sur le plan matériel. Nous aurons pour lui des sentiments d'attachement et de gratitude.

A M. P. GAVAUDAN, Docteur ès-Sciences, Docteur MARZA, Docteur DUX, Docteur V. LIBER-

SON, M. LE QUAN THANG et Docteur H. L. SACHS, *qui nous ont fait bénéficier de leurs conseils et aide amicaux.*

A nos amis DONALD B. DUFF, Docteur A. F. LIBER et Docteur D. WEINMAN, *qui ont guidé nos premiers pas en médecine.*

A nos Maîtres à la Faculté de Médecine et dans les Hôpitaux de Paris.

A nos Maîtres à la Faculté des Sciences de Paris.

A nos camarades à la Faculté et dans les Hôpitaux.

PREMIERE PARTIE

EFFETS BIOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES HORMONES GONADOTROPES

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES. — On admet généralement que les hormones gonadotropes ont les effets suivants :

Effets directs. — *Chez la femelle* : maturation folliculaire (HVR I de Zondek), rupture du follicule avec hémorragie locale (HVR II) et lutéinisation folliculaire avec formation d'un corps jaune atrélique, c'est-à-dire avec follicule inclus (HVR III).

Chez le mâle : stimulation de la spermatogénèse (qui correspondrait à la maturation folliculaire) et stimulation de la glande interstitielle (qui correspondrait à l'action lutéinisante).

Effets indirects. — Ils dérivent de la production de folliculine et de progesterone chez la femelle (développement et involution du tractus génital) et de testosterone chez le mâle (développement des vésicules séminales, prostate, glandes de coagulation).

Critères physiologiques de l'action des hormones gonadotropes. — Les hormones sexuelles mâle et femelle agissent sur le tractus génital des sujets des deux sexes normaux ou castrés, tandis que les hormones gonadotropes n'agissent que sur les mâles ou femelles entiers ou hypophysectomisés et sont sans action sur les mâles ou femelles castrés.

Nous verrons plus loin que ce schéma ne répond pas strictement aux faits expérimentaux et que la caractérisation des divers effets est souvent difficile, surtout en ce qui concerne l'appareil génital mâle. Il faut notamment tenir compte des variations de sensibilité des animaux qui servent de réactif.

TERMINOLOGIE. — La terminologie actuellement utilisée est très confuse et varie suivant les pays et les écoles. Hormones gonadotropes, gonado-stimulines, prolans, auxogène, crinogène, pituitary-like substance (substance apparemment hypophysaire), FSH (hormone de maturation folliculaire), HL (hormone de lutéinisation) sont quelques-unes des appellations couramment employées.

En considérant la terminologie, il est important de tenir compte de deux facteurs : a) l'origine du matériel employé : hypophyse, urine, sérum (dans le cas de ces deux dernières la source n'indique pas forcément l'origine qui est encore sujette à des divergences d'opinion) ; b) l'espèce animale qui a fourni le matériel.

Souvent des travaux sur les hormones gonadotropes perdent beaucoup de leur valeur, car ces deux points n'ont pas été précisés. Il paraît actuellement injustifiable de définir telle ou telle substance comme étant une hormone folliculisante ou lutéinisante,

étant donné les discordances qui existent encore à ce sujet.

Compte tenu de ces considérations, nous avons adopté le terme gonadotropine ou hormone gonadotrope (qui paraît être le plus universellement employé) suivi de la spécification tissulaire et animale: ainsi, gonadotropine de cheval, mouton, etc., gonadotropine urinaire gravidique ou sérique gravidique (Pour ces deux dernières il est inutile de mentionner l'espèce animale car la première provient forcément de la femme enceinte et la deuxième de jument gravide). Quant aux divers principes qu'on isole chimiquement des hormones gonadotropes, il nous semble plus logique de les appeler des fractions et non pas des hormones.

Il est souhaitable qu'une terminologie uniforme et standard soit fixée et adoptée, en attendant que ces principes hormonaux soient définis chimiquement.

DONNÉES CHIMIQUES ET PHYSIQUES. — Ces quelques données sont incomplètes; nous voulons donner un aperçu sur quelques propriétés physiques et chimiques des gonadotropines qui complèteront celles des fractions qui seront étudiées dans un autre chapitre.

— *Solubilité* : les gonadotropines sont insolubles dans les solvants organiques, solubles dans l'eau, l'acide acétique, sulfo-organique, sulfo-salicylique et tartrique. Dans une solution aqueuse elle sont précipitées par l'alcool ou l'acétone (Fevold, 61) et Løeser, 138). Elles sont précipitées par le sulfate d'ammonium à saturation, l'acétate d'uranyle, l'acide phosphomolybdique, l'acide phosphotungsti-

que, l'acide tannique. Elles ne sont pas précipitées par l'acide picrique, le molybdate d'ammonium, l'acétate de cuivre et le nitrate d'argent (Fischer, 68) (Harrow et Sherwin, 103).

— *Thermostabilité* : l'hormone gonadotrope est thermolabile en solution aqueuse, thermostable à l'état sec (Askew et Parkes, 4). Le chauffage pendant 45 minutes d'une solution aqueuse de gonadotropines détruit la moitié de son activité (v. Euler et Zondek, 53).

pH : Le principe gonadotrope hypophysaire garde son activité pendant 5 mois à 4° en solution aqueuse à pH 3,7 à 6,4. Les solutions à pH 7,5 sont stables pendant deux mois au moins. Les solutions aqueuses à pH 4,9 à 5,4 sont détruites par l'ébullition. La filtration sur bougie Berkefeld des solutions aqueuses à pH acide ou alcalin ne détruit pas l'hormone (Van Dyke et Wallen-Lawrence, 225). Le maximum de stabilité des gonadotropines urinaires se trouve à pH 7-8 (v. Euler et Zondek).

Hartman et Benz (103 a.) ont trouvé 6 % de mannose dans la gonadotropine hypophysaire et 19 % dans la gonadotropine urinaire gravidique. Ils concluent à la présence de glycoprotéines, car, ni la dialyse prolongée, ni les bases faibles ne diminuent la quantité des hydrates de carbone.

Dans le sérum, (Gutman et Dalsace, 93), ont constaté que la gonadotropine était liée à la fraction protéidique, aussi bien globulines que sur euglobulines.

A. Manifestations qualitatives

1. DISTINCTION DES EFFETS DE MATURATION FOLLICULAIRE ET DE LUTÉINISATION.

L'action du principe folliculaire (Prolan A, de Zondek, facteur auxogène de Guyénot) est caractérisé par une accélération de la croissance et la maturation du follicule de Graaf, produisant ainsi une sécrétion de folliculine qui à son tour déclenche l'œstrus. Le principe lutéinisant (Prolan B, facteur crinogène) amène une lutéinisation rapide et massive et inhibe l'ovulation et le cycle œstral.

Zondek et Aschheim (239), les premiers ont été amenés à considérer ces deux principes comme étant des hormones distinctes et ont essayé de les séparer en se fondant surtout sur leur action physiologique. Depuis, les travaux sur ce sujet se sont considérablement multipliés. Fevold, Hisaw et Leonard ont réussi à séparer deux fractions par la pyridine : l'une, folliculinisante (follicule stimulating hormone) et l'autre, lutéinisante (luteinizing hormone). Brindeau, H. et M. Hinglais ajoutent à ces deux hormones une troisième hormone : hormone de sensibilisation folliculaire. Evans et son école affirment qu'il existe plusieurs principes distincts : maturation folliculaire, lutéinisation, antagoniste, synergiste et stimulation de la glande interstitielle. Moricard a donné le nom de mitosine à une hormone préhypophysaire qui déclenche la première mitose de maturation de l'ovocyte.

Cependant, beaucoup d'auteurs se sont élevés contre cette conception pluraliste en produisant des preuves expérimentales à l'appui. Nous essayerons de résumer les données expérimentales et arguments apportés par les partisans de conception dualiste ou uniciste (Etant donné la complexité de la question, nous nous limiterons à l'étude des principes de maturation folliculaire et de lutéinisation.

THÉORIE DUALISTE

a) *Expériences sur des fractions des extraits gonadotropes.*

1° Sur des rates impubères, hypophysectomisées, l'injection de la fraction lutéinisante (FL) n'a pas d'effet sur les ovaires, tandis que la fraction de maturation folliculaire (FMF) provoque une stimulation folliculaire pure. L'injection d'un mélange fait *in vitro* de FMF et de FL produit une réponse ovarienne beaucoup plus forte que l'addition des actions de ces deux fractions considérées séparément (64).

2° Sur des rats femelles impubères, on note le même phénomène, mais en plus FMF provoque un certain degré de lutéinisation, qui dépendrait de la sécrétion hypophysaire de l'animal et non pas des produits injectés (63, 66, 67).

3° L'injection de FMF à des lapines impubères hypophysectomisées détermine une maturation folliculaire. Une injection de FMF suivie d'une deuxième injection de FMF avec des traces de FL provoque une ovulation qui n'a pas lieu si on injecte FMF ou FL pures (77).

Chez la lapine impubère l'injection de FMF suivie de FMF avec FL ou même de FMF ou FL pures, produit également une ovulation (76, 112).

4° Chez le rat mâle la FMF agit sur les cellules germinales tandis que FL stimule la glande interstitielle. L'injection d'un mélange de ces deux fractions fait *in vitro* augmente leurs effets respectifs sur les deux éléments du testicule (90, 203). D'après Evans (60), cet effet serait dû à une fraction ou hormone spéciale : hormone de stimulation de la glande interstitielle.

5° Greep, Fevold et Hisaw (90), ont démontré que des injections de FMF à des rats mâles impubères hypophysectomisés, empêche la régression et stimule la croissance des tubes séminifères; par contre FL est nécessaire pour le maintien et l'accroissement du tissu interstitiel.

6° On sait que certaines substances (sels de cuivre, de zinc, etc.), augmentent l'action des hormones gonadotropes. Fevold, Hisaw et Greep (65) ont comparé les effets d'augmentation de FL et de l'acétate de cuivre sur l'action de FMF. L'effet d'augmentation de FL serait plus grand et spécifique que celui de l'acétate de cuivre.

7° Guyénot et ses collaborateurs (94, 95) ont pu détruire le principe de lutéinisation contenu dans l'extrait gonadotrope de l'urine de femme enceinte par chauffage à 70° C.

b) *Données physiologiques.*

1° On sait que l'urine de femme enceinte renferme surtout un principe lutéinisant, tandis que l'urine de ménopause ou de castration est surtout

folliculisant. Pfeiffer (168) a greffé des ovaires à des mâles castrés. Il a vu que ces ovaires présentaient une maturation folliculaire sans lutéinisation, et il en a conclu que l'hypophyse de mâle castré sécrète seulement le principe de maturation folliculaire.

2° L'injection de folliculine à des animaux femelles détermine une atrophie ovarienne avec arrêt de la maturation folliculaire. Après castration des animaux mâles ou femelles, on observe une hyper-sécrétion des gonadotropines hypophysaires, que l'on peut empêcher par la folliculine (96). Chez les rats femelles impubères en parabiose avec des rats mâles ou femelles castrés, on observe une hypertrophie ovarienne. Meyer et Hertz ont employé ce test pour apprécier l'action des androgènes (113) et de la folliculine (147) sur la sécrétion gonadotrope hypophysaire. La folliculine empêche l'hypertrophie ovarienne et le degré de réponse de l'ovaire est fonction de la dose. Les androgènes agissent dans le même sens, leur pouvoir inhibitoire étant d'autant plus grand que leur action androgénique est plus élevée. La folliculine ou l'hormone mâle agiraient en inhibant la sécrétion du principe de maturation folliculaire de l'hypophyse.

3° D'autre part, la folliculine exciterait la sécrétion du principe lutéinisant de l'hypophyse. En effet, Hohlweg et Chamorro (116) ont démontré que l'injection de benzoate d'estradiol au rat impubère fait apparaître après cinq jours des corps jaunes. Si on supprime l'hypophyse 2 jours après l'injection les corps jaunes ne surviennent pas; l'hypophysectomie pratiquée 4 jours après l'injection n'empêche

pas l'apparition des corps jaunes. Les auteurs concluent que la sécrétion du principe lutéinisant par l'hypophyse a lieu entre le deuxième et le quatrième jour après l'injection.

4° Mahnert (140) a montré que l'injection de fortes doses de lutéine empêche la rupture folliculaire chez la lapine après coït. Etant donné que la rupture folliculaire est déterminée par le principe lutéinisant, on peut en déduire que la lutéine a inhibé cette sécrétion.

5° Tscherne (219) a démontré que l'implantation des cristaux de progestérone dans les ovaires de lapine produisait une maturation folliculaire sans formation de corps jaunes. La lutéine agirait ici en stimulant la sécrétion du principe folliculisant de l'hypophyse.

En résumé, les principaux arguments qui plaident en faveur d'une dualité hormonale sont les suivants :

a. L'effet d'augmentation de FL après l'injection préalable de FMF est plus grand qu'un effet additif simple .

b. La présence ou l'absence de corps jaunes chez des rats impubères après injection de certaines substances.

c. Les variations de proportion entre les principes folliculisants et lutéinisants dans la série animale et dans divers états physiologiques. On peut varier cette proportion en créant des perturbations dans le système endocrine.

THÉORIE UNICISTE

1° Cutuly et ses collaborateurs (42, 43) ont mis des rats mâles hypophysectomisés en parabiose avec

des rats mâles castrés. On sait que l'hypophyse de mâle castré secrète seulement du F.M.F.; s'il est vrai que FMF agit seulement sur les tubes séminifères et FL sur le tissu interstitiel, on devrait obtenir, dans les expériences de Cutuly, une atrophie du tissu interstitiel et des glandes accessoires chez les animaux privés d'hypophyse. Or Cutuly a constaté que les tubes séminifères, le tissu interstitiel et les glandes accessoires ont été maintenus à l'état normal.

Il y a lieu de considérer des expériences sur la parabiose avec circonspection, car H. Simmonet et Petresco (202) ont démontré qu'au début de la parabiose la diffusion se fait difficilement et que toutes les hormones ne diffusent pas avec la même facilité. Cependant les animaux de Cutuly ont été en parabiose assez longtemps pour permettre aux liaisons vasculaires de se parfaire.

2° D'après certains auteurs la réponse ovarienne dépend des doses et du nombre d'injections et non pas de la répartition de FMF et de FL. Courrier et Kehl (39 a.) ont pu, par des injections de faibles doses d'extrait hypophysaire, obtenir une phase lutéinique précédée d'une phase folliculaire. Saunders et Cole (187) ont montré que chez le rat de 21 jours, une dose de FMF répartie en 8 injections produit une stimulation folliculaire, tandis que la même dose en 3 injections produit des corps jaunes.

3° La réponse ovarienne dépend également de l'âge de l'animal. Chez des rats de 21-25 jours l'extrait de sérum de jument gravide produit des corps jaunes, tandis que le même extrait à une dose identique, a une action folliculisante chez des rats de 18 jours (186). Smith (206) démontra que le sérum

de jument gravide produit des corps jaunes chez le rat privé d'hypophyse, mais n'a pas d'effet lutéinisant chez le rat impubère normal.

4° L'augmentation des effets de FMF et de FL ne serait pas spécifique; le même effet peut être obtenu au moyen d'injections de sulfate de zinc ou de protéine. On a également démontré que l'action du sérum de jument gravide, qui est essentiellement folliculinisant, n'est pas augmentée après administration de FL.

5° Si on implante du lobe antérieur d'hypophyse de bœuf à des cobayes, on observe une action lutéinisante et l'absence de croissance folliculaire. Cependant, si on fait agir une solution faible de formol sur ces hypophyses avant l'implantation, on supprime l'action lutéinisante et on fait apparaître une croissance folliculaire avec tous les phénomènes d'œstrus (Hayward, Pollock et Leob, 105).

En résumé, la théorie uniciste s'appuie sur les faits suivants :

a) tous les animaux ne répondent pas de la même façon à un extrait donné. L'espèce animale, l'âge, l'état des organes de reproduction doivent être pris en considération.

b) Les doses, leur répartition et le mode d'injection jouent un rôle primordial dans la détermination de la réaction de folliculinisation ou de lutéinisation.

c) L'état physique et chimique d'un extrait donné peut également influencer sur la réaction ovarienne.

d) Certaines expériences de parabiose contredi-

sent la séparation physiologique nette de deux hormones.

e) La possibilité de l'intervention de facteurs autres que les principes gonadotropes, notamment les phénomènes d'augmentation que présentent certaines substances.

*
**

Devant cette accumulation de faits expérimentaux souvent contradictoires, et qui parfois n'ont pu être vérifiés par d'autres travailleurs, il est difficile de prendre une position certaine. Une attitude au moins provisoirement éclectique s'impose. S'il est maintenant acquis qu'on peut obtenir des extraits qui inhibent la fonction ovarienne, et d'autres qui la stimulent, rien ne prouve que ces extraits sont secrétés par l'hypophyse à l'état physiologique. Les divers modes d'extraction peuvent modifier la composition chimique, et l'état physique des principes gonadotropes et produire ainsi divers effets pharmacodynamiques. C'est ainsi que Saunders et Cole, pensent que l'action des extraits gonadotropes ne dépend pas de la concentration de FMF et de FL, mais de leur état physico-chimique. Par exemple, le principe lutéinisant augmenterait l'action du principe folliculisant en retardant l'absorption.

D'autre part, l'action des extraits gonadotropes est liée à d'autres problèmes biologiques, celui par exemple des relations entre la glande interstitielle, les tubes seminifères et les glandes accessoires. Sur ce point, les expériences de Cutuly prouvent qu'une sécrétion hypophysaire qui a une action exclusivement folliculaire agit sur les deux constituants du

testicule. Ce fait est difficilement conciliable avec la conception de deux hormones distinctes.

La théorie dualiste, généralement admise, présente beaucoup de lacunes. Il faudra attendre la purification et la définition chimique des principes gonadotropes avant de se prononcer dans un sens ou dans un autre.

2. ETUDE COMPARATIVE DES HORMONES GONADOTROPES.

Etat naturel des hormones gonadotropes : On trouve des gonadotropines non seulement dans le lobe antérieur d'hypophyse de toute la série animale, mais aussi dans les urines et le sérum.

La quantité des gonadotropines que l'on trouve varie avec l'état du système reproducteur. C'est ainsi qu'à l'état normal on trouve très peu de gonadotropines dans le sérum et les urines, tandis que pendant la gestation les gonadotropines sériques et urinaires s'accroissent considérablement. Chez les malades atteints de certaines tumeurs génitales, on trouve également de grandes quantités de gonadotropines urinaire. Signalons qu'Hoffman (115) a pu isoler des surrénales une substance gonadotrope analogue, par son action physiologique à des gonadotropines hypophysaires. Peyssakowitsch (165) a extrait de l'oignon une substance gonadotrope qui aurait les propriétés biologiques des gonadotropines urinaires gravidiques. Friedman a identifié une substance gonadotrope dans les feuilles de luzerne (81), les jeunes pousses d'avoine (80) et dans les jeunes brins d'herbe (82). Fevold, Hisaw et Greep (64) ont trouvé une substance gonadotrope dans la levure. Mais, il reste

à savoir si ces actions sont dues à de simples effets pharmacodynamiques, ou bien s'il s'agit de substances analogues à des hormones gonadotropes.

Pratiquement les gonadotropines que l'on emploie couramment proviennent de l'hypophyse, de l'urine de femme enceinte, du sérum de jument gravide, de l'urine de femme ménopausique, ou de femme ou d'homme castrés. L'origine tissulaire des gonadotropines humorales a été l'objet d'un très grand nombre de travaux, sans que la question ait été résolue définitivement. Quelles sont les propriétés biologiques de ces différentes gonadotropines ?

a) *Gonadotropines hypophysaires.*

Leurs effets dépendent de l'espèce animale du sexe, de l'état physiologique de l'animal donneur, et de l'animal récepteur. L'insertion intra-musculaire de fragments du lobe antérieur a permis à Zondek et Aschheim (238) et à Smith et Engle (207 a.) de mettre en évidence simultanément, les hormones gonadotropes.

En général, l'*implantation* provoque la maturation folliculaire, mais il n'est pas toujours possible d'obtenir une lutéinisation d'emblée. Cependant les hypophyses de certains animaux ne produisent pas les mêmes réactions. L'hypophyse de bœuf a une action lutéinisante faible, celle de lapin ou de chat a une action mixte, celle de cobaye a une action folliculaire, mais provoque à la longue une phase lutéinique (Loeb, 131). Guyénot et ses collaborateurs (95) trouvent que l'hypophyse de cobaye ou de mouton exerce une action folliculisante pure (cette contradiction peut s'expliquer par la différence de

doses employées). D'après King (123), une émulsion d'hypophyse de mouton produit une lutéinisation intense en moins de 48 heures.

L'administration d'extraits d'antéhypophyse permet parfois d'obtenir des réactions différentes. Hellbaum (107), Wallen-Lawrence et van Dyke (228) ont constaté que l'extrait gonadotrope d'hypophyse de mouton en injection est lutéinisant. L'extrait d'hypophyse de cheval est folliculisant.

Le sexe de l'animal donneur semble jouer un certain rôle. Evans et ses coll. (60 a.) ont constaté que l'hypophyse de rat mâle produit une maturation folliculaire chez le rat femelle impubère. Lipschutz et Reyes (137) au contraire trouvent une réponse lutéinique. Hellbaum et Greep (108) trouvent que chez des rats femelles impubères l'hypophyse de rat mâle produit une réaction folliculaire (sauf à de grosses doses), par contre l'hypophyse de rat femelle produit une réaction lutéinisante à toutes les doses. Il faut attribuer plus d'importance aux constatations de Goodman (87) qui s'est adressé à une méthode plus physiologique. Des ovaires de rat greffés dans la chambre antérieure de l'œil des rats mâles adultes ont montré une réponse folliculaire, tandis que des ovaires greffés dans les mêmes conditions à des rats femelles adultes ont montré une réponse lutéinique.

La castration provoque des modifications considérables dans la sécrétion gonadotrope hypophysaire. Hellbaum et Greep (108) ont constaté une augmentation du facteur lutéinisant dans l'hypophyse de rat castré 20 jours après l'ablation. D'après Hellbaum l'hypophyse de cheval castré est presque exclusivement folliculisant.

Malgré les divergences de vue, ces quelques exemples suffisent à démontrer que la sécrétion gonadotrope hypophysaire dépend essentiellement de l'espèce animale considérée et de l'état physiologique. Au fond, on connaît peu de chose sur la sécrétion gonadotrope telle qu'elle se fait à l'état physiologique. Toutes les expériences citées comportent un facteur nouveau : soit l'hyperanté-hypophysie, soit l'hypoanté-hypophysie suivie d'hyperanté-hypophysie. Il n'y a guère que la parabiose et les greffes dans la chambre antérieure de l'œil qui donnent une image tant soit peu fidèle de la sécrétion gonadotrope.

b) *Urine de femme enceinte* (UFE).

Pendant la grossesse, on trouve des quantités considérables de gonadotropines dans les urines; on les a trouvées mais en moindre concentration, dans le sérum : Boycott et Rowlands (15) et dans la salive : Trancu-Rainer (217).

De nombreux travailleurs ont constaté que l'UFE est surtout lutéinisante. Cependant on a pu mettre en évidence un facteur folliculisant. (Hamburger, 98), qui agit sur un nombre restreint de follicules tandis que le restant de l'ovaire n'est pas touché. Guyénot (94) a pu détruire le facteur lutéinisant par chauffage à 70° C. L'extrait ainsi obtenu, dépourvu d'action lutéinisante, n'a pas d'effet sur l'animal privé d'hypophyse et sur l'animal impubère. Guyénot conclut que le facteur folliculisant contenu dans l'UFE agit indirectement sur les organes génitaux en stimulant la sécrétion hypophysaire.

c) *Sérum de jument gravide (S.J.G.)*.

Du quarante-cinquième au cent-cinquantième jour de la gestation, on trouve des gonadotropines en grandes quantités dans le sérum de jument (Cole et Saunders, 34). On ne sait pas pourquoi les gonadotropines se concentrent dans les urines de femme enceinte et dans le sérum de jument gravide. D'après Boycott et Rowlands le S.J.G. provoque de la folliculisation et la lutéinisation ; les gonadotropines que l'on trouve dans le sérum de femme gravide ne sont que lutéinisantes.

d) *Urines de castration ou de ménopause*.

Peu de temps après la castration ou la ménopause, on peut déceler des quantités plus ou moins grandes de gonadotropines dans les urines. D'après Hamburger (98) et Guyénot, ces gonadotropines stimulent la croissance d'un grand nombre de follicules chez l'animal intact, sans les amener jusqu'à maturation. Guyénot constate la même action après hypophysectomie, et conclut que ces principes agissent directement sur les ovaires. Par contre, Tyndale, Levin et Smith (222) ont constaté un certain degré de lutéinisation chez l'animal intact, tandis que chez l'animal privé d'hypophyse on ne trouve pas de lutéinisation à de petites doses ; il faut de grosses doses (8 à 10 fois autant que chez l'animal intact) pour provoquer la lutéinisation. Ils concluent que la sécrétion hypophysaire joue un rôle important dans l'action des gonadotropines urinaires de castration. Remarquons, toutefois, que ces auteurs ont employé le cobaye et le rat respectivement.

3. ORIGINE DES PRINCIPES GONADOTROPES

a) *Principes hypophysaires.*

Evans et Simpson (56) et Smith ont constaté que la partie centrale du lobe antérieur d'hypophyse de bœuf est essentiellement constituée par des cellules basophiles, tandis que la partie périphérique est constituée surtout par des éosinophiles. Par transplantation ces auteurs ont démontré que la partie centrale a une action gonadotrope plus prononcée que la partie périphérique. Les hormones gonadotropes seraient donc secrétées, en grande partie du moins, par les cellules basophiles. Cependant, il faut noter qu'il est très difficile, sinon impossible, de transplanter uniquement des cellules basophiles.

Zondek (237) a constaté que le lobe postérieur d'hypophyse d'homme contient des gonadotropines, tandis que celui de bœuf n'en contient pas. Or, Berblinger avait démontré que le lobe postérieur d'hypophyse d'homme renferme des cellules basophiles. Zondek est arrivé à la conclusion que les cellules basophiles secrètent l'hormone gonadotrope. Zondek se base sur la présence de cellules basophiles dans le lobe postérieur d'hypophyse d'homme. Or, Roussy et Mosinger (174) ont constaté l'immigration de cellules éosinophiles dans le lobe postérieur.

Certains faits démontrent que les hormones gonadotropes peuvent être élaborées par des cellules autres que les basophiles. C'est ainsi que Herlant (111) a constaté que l'augmentation des éosinophiles peuvent s'accompagner d'un accroissement du pouvoir gonadotrope du lobe antérieur.

Il est donc probable que les basophiles élaborent

l'hormone gonadotrope, mais il est possible que ces hormones puissent être secrétées par les autres cellules de lobe antérieur. D'ailleurs, comme le fait remarquer Collin (35), il est vraisemblable que les cellules de l'hypophyse aient le pouvoir potentiel d'élaborer différents principes simultanément ou successivement.

b) *Principes urinaires et sériques.*

Les différences entre les effets des gonadotropines hypophysaires et urinaires gravidiques, et de castration, ont amené certains auteurs à conclure que ce sont des substances différentes chimiquement, ou tout au moins d'origine différente.

Résumons les faits :

1° L'urine de femme enceinte (UFE) est surtout lutéinisante. L'augmentation du poids de l'ovaire ne dépasse pas une certaine limite malgré de hautes doses (L. Brouha et H. Simonnet, 20).

Les gonadotropines hypophysaires ont en général une action folliculisante et lutéinisante. L'augmentation du poids de l'ovaire, très grande, est dite illimitée.

2° La sensibilité relative du rat et de la souris (Hamburger) : le rat femelle impubère est 5 fois plus sensible à l'U.F.E. que la souris; la souris est 2-3 fois plus sensible à l'U.C. que le rat femelle impubère.

3° Le placenta de souris ne contiendrait que le facteur lutéinisant (Mirskaia, 149). Collip (36) a vu que les gonadotropines placentaires ne provoquent qu'une augmentation limitée de l'ovaire de rat et

sont à ce point de vue analogues aux gonadotropines gravidiques.

4° Schockaert (193), a constaté que chez le rat impubère l'U.F.E. produit une croissance testiculaire plus forte que celle produite par des extraits hypophysaires. Par contre, chez le canard et le coq impubères, les extraits hypophysaires sont plus efficaces que l'U.F.E.

5° Des travaux sur des animaux hypophysectomisés montrent nettement la différence entre l'U.F.E. et les gonadotropines hypophysaires. Evans et ses coll. (55) ont constaté que l'U.F.E. remédie difficilement aux déficiences gonadiques des animaux privés d'hypophyse, tandis que les gonadotropines hypophysaires suppriment complètement ces déficiences.

A ces faits qui tendent à situer l'origine des gonadotropines gravidiques dans le placenta, il faut opposer les considérations suivantes :

1° on pourrait attribuer les différences entre les gonadotropines hypophysaires et urinaires gravidiques aux modifications chimiques qui peuvent se produire lors de l'élimination rénale.

2° Cole et Saunders (34) ont vu qu'après résorption du fœtus chez une jument gravide il n'est survenu aucun changement dans l'élimination gonadotrope sérique (par comparaison avec d'autres juments gravides). Si les gonadotropines gravidiques sont secrétées par le placenta, les gonadotropines sériques devaient disparaître très rapidement.

3° Boycott et Rowlands (15) ont constaté que les gonadotropines gravidiques sériques ont une action

folliculisante et lutéinisante et provoquent une réponse ovarienne illimitée. Elles sont donc analogues aux gonadotropines hypophysaires de cheval.

En conclusion, il est certain qu'il existe des différences notables entre l'action biologique des gonadotropines hypophysaires, urinaires et sériques gravidiques, et de castration. Il est encore prématuré d'attribuer ces diversités d'action aux différences de constitution chimique des gonadotropines, étant donné le peu de faits que l'on connaît à ce sujet. Quant à l'origine, il semble en effet que les gonadotropines gravidiques sont au moins en partie d'origine placentaire; néanmoins, il ne faut pas négliger la sécrétion hypophysaire qui semble jouer un rôle.

4. RÉACTIONS SÉRIQUES PROVOQUÉES PAR L'ADMINISTRATION DE GONADOTROPINES

a) *Substances anti-gonadotropes.*

De nombreux auteurs avaient remarqué que l'administration prolongée d'extraits hypophysaires produisait à la longue un état réfractaire à l'action de ces principes. Les travaux de Collip (surtout sur le sérum anti-thyrotrope) ont précisé cette réaction et ont permis d'en dégager la notion d'anti-hormones.

On peut produire des substances anti-gonadotropes dans le sérum en injectant des gonadotropines pendant 3-7 semaines chez le lapin, 2-3 mois chez le bélier (Simonnet, 198). Le Tableau indique la formation de substances « anti » consécutive à l'administration chronique de gonadotropines à des espèces animales hétérologues. Dans la plupart de ces expériences, le lapin ou le bélier ont servi à prépa-

rer le sérum anti. On éprouve l'action du sérum anti en l'injectant avant ou après une substance gonadotrope. On peut employer à cet effet la lapine, la souris impubère, le rat mâle ou femelle.

PRODUCTION DE SÉRUM ANTI- ET PRO-GONADOTROPE PAR INJECTIONS DE GONADOTROPINES A DES ESPÈCES HÉTÉROLOGUES

GONADOTROPINE PRÉPARATRICE	EXTRAIT GONADOTROPE VIS-A-VIS DUQUEL LE SÉRUM EST ÉPROUVÉ										AUTEURS
	Hypophyse humaine	U F E	U F O	S J G	Hypophyse de cheval	Hypophyse de bœuf	Hypophyse de mouton	Hypophyse de porc	Hypophyse de lapin	Hypophyse de rat	
Hypophyse humaine	A	A					O				Fluhman (72)
U F E	A	A		O	O	O	O	O			Parkes et Rowlands (163, 175)
	A	A				A			A	A	Parkes et Rowlands (164)
	A	A		O			O		O	O	Gegerson et coll. (85)
	A	A				O					Kabac (120)
	A	A						O			Zondek et Sulman (241)
	A	A		O							Selye et ses coll. (195)
U F O	A	A					O				Brandt et Goldhammer (16a.)
	A	A					O				Fluhman (71)
S J G		A	A	A	O	O	P	P			Simonnet et Michel (199, 200, 201)
Hypophyse de cheval	O			A	O	O	O	O			Simonnet et Michel (199, 200, 201)
	± A			A	O	O	± A	± A			Rowlands (69, 176)
	O			A			O				Thompson et Cushing (215)
	O			A		O					Gustus, Meyer et Dingle (92)
Hypophyse de bœuf				A	O	O					Zondek et Sulman (241)
				A	O	O					Simonnet et Michel (199, 200, 201)
Hypophyse de mouton	A	± A		A	A		O	O			Rowlands (176)
Hypophyse de porc	A	O		A	A	O		P			Simonnet et Michel (199, 200, 201)
				A	A	A	A	A	A		Rowlands (176)
		O				A					Gegerson et coll. (85)
		O		O	O	A		O			Simonnet et Michel (199, 200, 201)
				A	A	O	A	A		A	Thompson et Cushing (215)
						P	O				Thompson (214)
						A	O				Simonnet et Michel (199, 200, 201)
							A				Simonnet et Michel (201)
		A		A	A	P	P	AP			Rowlands (178)

A = "anti-gonadotrope". P = "pro-gonadotrope". O = action nulle.

En ce qui concerne la spécificité des substances anti, deux notions sont à considérer :

1°. La spécificité de l'espèce : l'action neutralisante est limitée à l'espèce dont provient l'extrait qui a servi d'antigène. D'après le Tableau, il est évi-

dent que si le sérum anti est toujours actif vis-à-vis de l'extrait qui a servi à sa préparation, son pouvoir neutralisant s'étend parfois à des extraits qui proviennent d'une autre espèce animale.

2° La spécificité de source : l'action neutralisante est limitée au tissu ou au liquide organique qui a servi d'antigène, et s'étend à ce tissu ou liquide dans toute la série animale. Le Tableau montre qu'une spécificité de source est mise en doute par de nombreuses expériences.

Dans tous les travaux cités ci-dessus le sérum anti a été obtenu par injections de gonadotropines provenant d'une espèce animale déterminée à une espèce hétérologue. L'administration de gonadotropines à des espèces homologue détermine-t-elle l'apparition de substances anti ? H. Simonnet et Michel dans un premier travail (199), Rowlands (178), Katzman, Wade et Doisy (122), affirment que dans ces conditions il n'y a pas formation de sérum anti. Par contre, Seyle, Collip et Thompson (196), Collip (cité par Marrian et Butler, 142), ont vu que des rats greffés avec des hypophyses de rat présentaient une atrophie ovarienne, et que des moutons injectés avec des extraits hypophysaires de mouton présentaient un sérum anti. Notons, cependant, que l'atrophie ovarienne consécutive à l'implantation d'hypophyse ne prouve nullement qu'il y avait eu formation des corps anti-gonadotropes. Simonnet et Michel dans un travail récent (201) ont constaté que l'on peut faire apparaître des substances anti chez le béliér par administration d'hypophyse de mouton, si on continue le traitement pendant assez longtemps. La durée du traitement joue un rôle primordial.

Cependant, Smith (203) et Katzman ont vu qu'à

la suite d'implantation des hypophyses à des espèces homologues, il y avait stimulation de l'appareil génital pendant des mois. De plus, les parabioses rapportées par Cutuly (43), Du Shane (49) et Martins (84), prouvent que l'hypophyse agissant continuellement sur des animaux de la même espèce, normaux ou privés d'hypophyse, peut stimuler l'appareil génital pendant plusieurs mois.

D'après Gordon et ses collaborateurs (89), la substance anti serait produite par le système réticulo-endothélial. Après splenectomie ou blockage (par le blue trypan), le sérum anti consécutif à l'administration d'U.F.E. a apparu 1-2 semaines plus tard que chez des animaux témoins.

On a étudié les propriétés chimiques et physiques du sérum anti. D'après H. Simonnet (198), le pouvoir anti se conserve au moins deux mois, il n'est pas détruit par tyndallisation ni par le formol à un pour mille. Il ne se retrouve pas dans les urines. Il existe une certaine relation entre la dose de gonadotropines et celle du sérum qui est capable de le neutraliser. Ceci est confirmé par Zondek et ses collaborateurs (243) qui trouvent que les effets neutralisants du sérum anti et des gonadotropines urinaires obéissent aux lois quantitatives.

L'action neutralisante du sérum anti- peut être mise en évidence même trois semaines après son administration. Le sérum est actif lorsqu'on l'administre après les gonadotropines (jusqu'à 24 heures).

Le fractionnement du sérum permet de constater que la substance se retrouve dans les globulines. Rowlands (177) a desséché les globulines; après dissolution dans un sérum salé et chauffé à 49° C pendant 24 heures on a retrouvé la même activité

neutralisante. En chauffant à 60° C pendant 24 heures, il a partiellement détruit le pouvoir anti. Hauptsein et Otto (104) ont confirmé que le pouvoir anti n'est pas détruit par chauffage du sérum anti à 56° C pendant 2 heures.

Zondek et Sulman (242) ont également obtenu une poudre de globulines dans laquelle s'est trouvé le pouvoir anti. Ils ont titré cette poudre, une unité (PAU : prolan anti-unité) étant définie comme la quantité minimum de substance capable de neutraliser une unité rat de gonadotropines urinaires.

Twombly (223) a vu que le sérum anti forme un précipité avec l'extrait gonadotrope qui a servi à sa préparation.

b) *Substances pro-gonadotropes.*

Si les conditions de formation de sérum anti-gonadotrope sont assez bien définies, celles qui déterminent l'apparition d'un sérum pro-gonadotrope, c'est-à-dire capable de renforcer l'action des gonadotropines ayant servi d'antigène, sont plus obscures. Rowlands (179) a constaté qu'il y avait formation de sérum pro-gonadotrope chez un mouton qui avait reçu des gonadotropines hypophysaires de mouton et chez une chèvre à qui l'on avait administré des gonadotropines hypophysaires de porc (voir Tableau). Ce sérum avait des propriétés anti vis-à-vis de certaines gonadotropines.

Thompson (214) a injecté des gonadotropines hypophysaires de mouton à un chien, une chienne et une jument. Après 25-30 jours d'injections journalières, le sérum de ces animaux a acquis un pouvoir pro-gonadotrope. Après 70-90 jours le sérum de la

jument et de la chienne ont perdu cette faculté, étant acquis un pouvoir anti. Le sérum du chien a conservé son pouvoir pro-gonadotrope. Le sérum pro-injecté à des rats privés d'hypophyse n'a pas stimulé des ovaires qui étaient légèrement atrophiques. Injecté à des rats impubères normaux, le sérum pro a déterminé une augmentation du poids des ovaires et une maturation folliculaire. D'après Thompson, ce phénomène serait dû à la libération du principe de maturation folliculaire sous l'influence du sérum pro. Le pouvoir pro, comme le pouvoir anti, se retrouve dans les globulines du sérum.

H. Simonnet et Michel (200) ont constaté qu'un sérum anti préparé chez des lapins avec l'hypophyse de cheval ou de U.F.O. a une action pro-gonadotrope vis-à-vis de l'hypophyse de porc, mais garde son action neutralisante vis-à-vis des extraits d'hypophyse de cheval et de S.J.G. pour le premier, U.F.E. et S.J.G. pour le second. L'apparition du pouvoir serait donc avant tout conditionnée par la nature de l'extrait gonadotrope sur lequel le sérum exerce son action.

Plusieurs hypothèses ont été proposés pour expliquer les modalités d'action du sérum anti ou pro-gonadotropique :

1° La substance anti serait un anti-corps dont l'antigène serait liée, soit à l'espèce animale, soit aux tissus.

a. — *Spécificité d'espèce* : c'est-à-dire, un antigène propre à une espèce animale déterminerait la production du sérum anti. Donc il ne devrait pas être possible de faire apparaître un sérum anti en injectant à l'animal un extrait gonadotrope de sa

propre espèce. Ce dernier point a été prouvé par quelques auteurs (Rowlands, Thompson). Mais, il suffit de regarder le Tableau pour se rendre compte qu'un sérum anti peut neutraliser des gonadotropines qui proviennent d'une espèce autre que celle contre laquelle le sérum a été préparé.

b. — *Spécificité tissulaire* : c'est-à-dire l'antigène est lié à un tissu particulier. Là encore, le Tableau montre qu'il n'existe pas de spécificité tissulaire. D'autant plus qu'on n'est pas fixé sur l'origine tissulaire de certaines gonadotropines.

2° Le pouvoir anti est terminé par certaines impuretés qui sont liées aux extraits gonadotropes. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable du fait que Twombly (223) a réussi à préparer un sérum anti avec des gonadotropines dont le pouvoir gonadatrope a été détruit. D'ailleurs les hormones cristallisées ne provoquent pas l'apparition d'un sérum anti.

3° Le sérum pro-gonadotrope agirait en neutralisant le facteur antagoniste de l'hypophyse. Mais les preuves expérimentales manquent encore. Cependant, Simonnet et Michel (201) ont constaté que des extraits d'U.F.O. et d'hypophyse de cheval peuvent provoquer l'apparition de substances pro-gonadotropes. Or, d'après Rowlands ces extraits contiennent peu de principe antagoniste.

D'après Simonnet et Michel la formation de substances anti ou pro-gonadotropes dépend de la nature et la qualité de l'extrait vis-à-vis duquel le sérum est éprouvé. L'existence de sérum pro-gonadotrope plaide en faveur d'une spécificité hormonale.

Actuellement, on peut conclure que l'administrat-

tion prolongée de gonadotropines à une espèce animale hétérologue détermine l'apparition d'un sérum pro-gonadotrope dans des conditions encore mal définies. Le sérum anti-gonadotrope ne présente ni une spécificité d'espèce, ni une spécificité de source. La solution de ce problème, comme de celui concernant l'unicité ou pluralité et l'origine tissulaire des gonadotropines, dépend de l'isolement et définition chimique des gonadotropines.

5. ACTION DES HORMONES GONADOTROPES SUR LES GLANDES ENDOCRINES

Hypophyse : après administration de gonadotropines on a constaté des modifications cytologiques de l'hypophyse, mais il existe des divergences de vue à ce sujet. Franck (78) a constaté une modification du rapport numérique entre les différents types cellulaires après administration d'un extrait antéhypophysaire; mais il n'indique pas si cet extrait était doué de propriétés gonadotropes. Wolfe (234) a injecté des gonadotropines urinaires à des rats impuères; après une injection il a constaté une augmentation du poids de l'hypophyse, une dégranulation des éosinophiles et des basophiles; après cinq injections, en plus des modifications cytologiques, il a constaté une diminution du poids de l'hypophyse.

Collip et ses coll. (38) ont administré des gonadotropines hypophysaires de porc à des rats femelles pendant des périodes allant de 1 à 24 semaines. Des cellules de castration (cellules basophiles vacuolisées qui apparaissent généralement après la castration), ont fait leur apparition à partir de la quatrième se-

maine du traitement. Parfois ces cellules vacuolisées dégénéraient et formaient de véritables kystes. Au début du traitement les ovaires présentaient une lutéinisation et une augmentation de poids. Mais après avoir atteint un maximum, les ovaires (des rats impubères, adultes et hypophysectomisés) s'atrophiaient. Il y a donc, parallèlement apparition de cellules de castration et atrophie ovarienne.

De Boissezon (11) a noté une hyperactivité hypophysaire, une éosinophilie et une diminution des affinités tinctorielles chez le cobaye et la lapine après administration des gonadotropines urinaires.

D'après A. E. Sevringhaus (197), les cellules hypophysaires présentent une grande activité sécrétoire si on injecte des gonadotropines de façon à produire une hyperactivité ovarienne. Les cellules hypophysaires présentent l'aspect caractéristique de la grossesse : appareil de Golgi très augmenté, mitochondries nombreuses et volumineuses.

Il semble donc que l'administration de gonadotropines pendant une période de temps qui correspond à une stimulation des gonades provoque une hyper-sécrétion hypophysaire que témoignent les modifications cytologiques. L'administration prolongée de gonadotropines qui détermine une atrophie des gonades produit en même temps l'apparition des cellules de castration. Mais, il est probable que dans ce cas il y a formation de substances anti-gonadotropes, et ces dernières sont peut-être la cause déterminante des modifications hypophysaires.

Surrénale. — Crainiceanu et ses coll. (40) ont injecté des gonadotropines à des rats impubères. Ils ont constaté une augmentation du poids des surréna-

les et la disparition de vacuoles lipoidiques de la zone fasciculée.

De Boissezon (10) a constaté une hypertrophie corticale après injection de 4 cc. d'U.F.E. à des cobayes. La glomérulaire est très mince; au niveau de la fasciculée on trouve seulement des spongiocytes. Les lipoides sont abondants.

Thymus : Evans et Simpson (58) ont constaté une atrophie du thymus chez des rats mâles ou femelles (adultes ou impubères), après administration de gonadotropines sériques gravidiques. Chez des animaux castrés il n'y avait pas d'atrophie thymique; par contre, la destruction de l'épithélium germinale n'a pas empêché l'atrophie.

Carrière, Morel et Gineste (29) ont également constaté une atrophie du thymus chez des rats blancs après administration de gonadotropines urinaires gravidiques.

Thyroïde. — Les relations entre les gonadotropines et la thyroïde ont fait l'objet de nombreux travaux qui sortent du cadre de cet exposé. Nous ne citerons que le travail de Buck, Blum, et Aron (21) qui ont fait des injections répétées d'urine de femme enceinte à des cobayes. Après un court délai (3 jours), on a constaté une activité thyroïdienne très discrète. Un traitement prolongé a provoqué une hyperactivité thyroïdienne évidente qui s'est accentué avec le traitement. Des animaux castrés ont donné les mêmes résultats. La stimulation thyroïdienne dépendrait de la continuité du traitement et non pas des doses.

D'après les auteurs, les gonadotropines détermine-

raient une hypersécrétion des thyrostimulines hypophysaires. Il est évidemment possible que l'urine de femme enceinte renferme de petites quantités de thyrostimulines. Mais Aron et Klein (3) ont démontré que l'U.F.E. renferme la même proportion de thyrostimulines que l'urine normale. Or, l'urine normale a peu d'action sur l'activité thyroïdienne. L'hypothèse des auteurs est donc assez vraisemblable.

B. Appréciation quantitative des effets des hormones gonadotropes

I. TITRAGE BIOLOGIQUE

a) *Tests.*

On peut apprécier les effets des gonadotropines par les variations du poids et modifications des ovaires et des testicules d'une part, et de l'appareil génital accessoire d'autre part.

Chez la femelle impubère. — Ovaires : poids ; follicules hémorragiques. Effets secondaires : — ouverture du vagin, — œstrus, — poids de l'utérus et du vagin, — modifications histologiques.

*Chez le mâle impubère. — Testicules : poids. Accessoires : — poids des vésicules seminales et prostate, — poids en totalité, — modifications histologiques. *

On peut s'adresser à des rats et souris impubères ou hypophysectomisés, à des lapines impubères ou isolées (le seul indice dans ce cas est l'apparition de follicules hémorragiques) ou à des poussins mâles (augmentation du poids des testicules et la croissance de la crête). Mais il faut tenir compte de certains facteurs, à savoir :

L'espèce animale — la sensibilité animale : les espèces énumérées ci-dessus ne réagissent pas avec la même sensibilité à toutes les gonadotropines. Nous avons déjà vu que la rate impubère est 5 fois plus

sensible que la souris à des extraits d'UFE, mais 2-3 fois moins sensible à des extraits d'urine de castration (Hamburger, 98). La réponse pondérale du testicule de rat ou de souris n'est pas très sensible à l'action de gonadotropines. Par contre, les testicules de poussin (Byerly et Burrows, 26), de pigeon (Evans, 57 ; Leblond, 130) augmentent rapidement de poids après administration de gonadotropines.

— *La réactivité de l'organe* : Chez un animal donné les organes génitaux ne répondent pas avec la même sensibilité à des gonadotropines différentes. Voici, d'après d'Amour (2) la sensibilité par ordre décroissant des organes génitaux de rats mâles et femelles de 21 jours.

— Extraits urinaires — vagin (œstrus), vésicules séminales (poids), ovaires (corps jaune) et ovaires (poids).

— Extraits hypophysaires — ovaires (corps jaune), ovaires (poids), vagin (œstrus) et vésicules séminales (très peu sensibles).

D'Amour a également étudié la réponse en fonction des doses. Sous l'action de doses croissantes de gonadotropines hypophysaires, les vésicules séminales atteignent rapidement un poids maximum et n'augmentent plus. Le poids des ovaires continue à augmenter et ne se stabilise que sous l'action de doses plus fortes. Le contraire se produit avec des extraits urinaires : le poids des ovaires se stabilise rapidement et n'augmente plus malgré les doses plus fortes ; les vésicules séminales continuent à réagir et augmentent de poids avec des doses fortes qui n'ont plus d'action sur les ovaires. L'auteur conclue

qu'il faut avoir recours aux animaux mâles pour doser des extraits urinaires et aux femelles pour des extraits hypophysaires.

Cahen et Ardoint (27) ont utilisé l'augmentation du poids de l'utérus vidé de son contenu de rats impubères. Cette méthode a été reprise par Levin et Tyndale (134) qui ont trouvé que la réponse pondérale utérine est 3-4 fois plus sensible que celle de l'ovaire (extraits d'urine de castration).

Heller et ses coll. (109) trouvent que la sensibilité est 8 fois plus grande (extraits hypophysaires). Par ailleurs, le poids de l'utérus augmente rapidement et puis diminue légèrement avec l'accroissement des doses. Ce test ne convient donc que pour des faibles quantités de gonadotropines. Cartland et Nelson (30) trouvent que la méthode utérine convient surtout pour détecter de faibles quantités d'hormone, tandis que la méthode ovarienne est plus adaptée pour le dosage de grandes quantités. Palmer (162) a fait une objection à la méthode utérine. Certaines méthodes d'extraction des gonadotropines (au tungstate de sodium par exemple) sont susceptibles de récupérer une partie de la folliculine faussant ainsi la réponse. Cette critique peut être faite à toutes les méthodes qui s'adressent aux effets secondaires chez des femelles.

Gayet et ses collaborateurs (84) ont montré l'intérêt qu'il y aurait à considérer le poids des organes en fonction du poids corporel et non pas isolément.

Notons que Byerly et Burrows (26) et Moricard et Gothié (154) ont trouvé une relation entre le logarithme du poids d'hormone administrée et le poids des organes génitaux. Ce fait est peut-être assez significatif, car Lipschütz (136) a constaté que la

courbe de disparition des gonadotropines urinaires gravidiques est logarithmique.

Les doses : Comme dans la détermination des réponses qualitatives, il faut tenir compte de la dose totale de son fractionnement et de sa répartition dans le temps d'administration. Fluhman (70) a démontré qu'une dose d'extrait de sérum de jument gravisée répartie en 10, 15 ou 20 jours produisait une réponse pondérale ovarienne plus grande (chez le rat impubère) que la même dose répartie en 5 jours. Par contre, une dose d'extrait gonadotrope hypophysaire de mouton répartie en 5 jours produisait une réponse ovarienne plus grande que la même dose répartie en 10, 15 ou 20 jours.

b) Unités.

La détermination des unités se base sur un ou plusieurs effets de gonadotropines, les injections étant réparties en général en 3 ou 10 jours. Quant à l'appréciation de l'augmentation du poids, certains tests se basent sur un poids absolu fixé une fois pour toutes, d'autres sur le pourcentage d'augmentation par rapport aux témoins. La première façon d'opérer n'est exacte que si on a préalablement déterminé les variations pondérales en fonction des doses sur un très grand nombre d'animaux.

L'unité est définie comme étant la plus petite quantité de la préparation capable de produire tel ou tel phénomène. Nous essayerons de dresser une liste, bien qu'incomplète, des principales unités, classées suivant les effets recherchés :

— *Augmentation du poids des ovaires de rat impubère (21 jours) :*

U. Cartland et Nelson (30) : 3 injections tous les jours produisent en 96 heures des ovaires de 65 milligrammes.

U. Collip : ovaires de 30-40 milligrammes.

U. Wallen-Læerence : ovaires de 26 milligrammes.

U. Catchpole : ovaires de 25 milligrammes.

U. d'Amour (2) (sur des rats) : ovaires de 20 milligrammes.

U. Davy : augmentation de 100 pour 100 par rapport aux témoins.

— *Augmentation du poids des testicules de poussin* :

U. Byerly et Barrows (26) une injection sous-cutanée à des poussins mâles de 1 jour détermine en 72 heures un poids testiculaire double de celui des témoins.

— *Augmentation du poids de l'utérus vidé de son contenu* :

U. Levin et Tyndale (134) : 2 injections par jour pendant 3 jours déterminent chez cinq souris une augmentation de 100 pour 100 du poids de l'utérus (erreur : 25-30 p. 100).

U. Heller, Lanson et Sevringhaus : 2 injections par jour pendant 4 jours à des rats déterminent soit une augmentation moyenne de 50 pour 100 par rapport au poids moyen des témoins, soit un poids plus grand que le maximum des témoins chez au moins 1 rat sur 3.

— *Augmentation du poids des vésicules séminales* :

U. Guy Laroche et Simonnet (126) : 1 injection

par jour pendant 10 jours chez le souriceau de 8-10 gr. décuple le poids des vésicules séminales.

U. d'Amour : 3 injections par jour chez 20 rats mâles déterminent en 100 heures des vésicules séminales de 15 milligrammes.

— *Œstrus* :

U. Guy Laroche et Simonnet : 10 injections en 3 jours déterminent chez 50 pour 100 de souris im-pubères l'apparition de caseum vaginal, et n'ayant pas d'action chez les animaux ovariectomisés.

U. D'Amour : technique analogue chez des rats im-pubères.

— *Lutéinisation* :

U. Loeser : 6 injections intra-péritonéales en 48 heures chez 10 rats im-pubères déterminent en 100 heures après la première injection des corps jaunes atrophiques chez 50 pour 100 des animaux.

— *Ovulation chez la lapine* :

U. Friedman (79) : ovulation chez au moins 6 lapines de 2-3 kilos 18 heures après une injection intraveineuse.

U. Hill, Parkes et White : ovulation chez la lapine de 2,9-3,8 kilos (isolée) après une injection intraveineuse ; la laparotomie est faite 24 heures après l'injection.

— *Action inhibitrice sur la ponte de la poule* :

U. Noether (161) : arrêt de 5 jours chez 5 poules Leghorn blanches sur 10.

— *Plusieurs effets* :

U. Zondek et Aschheim : 6 injections en 36 heu-

res déterminent en 100 heures chez des souris et rats impubères les trois réactions de Zondek.

U. Evans : développement du canal vaginal, maturation folliculaire et apparition de corps jaunes chez 50 pour 100 de rats impubères.

U. Moricard et Gothie (154) : a) réponse limite : ouverture du vagin dans 50 pour 100 des souris, et multiplication par 5 du poids de l'utérus ; b) réponse constante : œtrus constant, multiplication par 15 du poids de l'utérus plein, de 3 de l'ovaire.

Le nombre considérable d'unités rend difficile et parfois impossible toute comparaison des travaux sur les gonadotropines. Le manque d'étalon ne fait qu'accroître la confusion. Il est évidemment indispensable de fixer et d'adopter une seule unité. Cependant, cette tâche est compliquée par l'existence de diverses gonadotropines qui sont plus ou moins sensibles à tel ou tel test. C'est ainsi que les unités de Moricard sont valables pour le sérum de jument gravis, tandis que les unités basées uniquement sur l'augmentation du poids de l'utérus ne sont pas sensibles pour ce même sérum. L'emploi des unités s'adressant à plusieurs effets ne peut pas toujours remédier à cette difficulté. Il faudrait peut-être adopter un test, une unité, et un étalon pour chaque gonadotropine.

La Commission de Standardisation des Hormones de la S. D. N. (21 a) a proposé que l'on procède à l'établissement de deux étalons, un pour l'extrait d'urine de femme enceinte, et l'autre pour l'extrait de sérum de jument gravis. Le premier étalon vient d'être adopté.

2) PHÉNOMÈNE D'AUGMENTATION

Certaines substances chimiques organiques et inorganiques ont la propriété d'augmenter l'effet des gonadotropines. (Nous faisons abstraction des fractions isolées des gonadotropines qui augmentent l'action des préparations non-fractionnées). Parmi ces substances, les sels de cuivre et de zinc sont les mieux étudiés. D'après Fevold, Hisaw et Greep (64) le zinc ralenti l'absorption des principes gonadotropes, tandis que le cuivre agit comme catalyseur.

Bischoff (7) a constaté que les gonadotropines hypophysaires ne sont pas précipitées par ces sels à pH 5; à pH 8,5 il y a précipité. Le maximum des effets d'augmentation (poids des ovaires) survient quand le pH est proche du pH de précipitation. Il faut injecter un mélange de ces sels et de gonadotropines, sinon, il n'y a pas augmentation. Le lieu d'injection joue un rôle primordial; ainsi, le mélange zinc et gonadotropines donne une augmentation bien plus grande en injection intradermique qu'en intrapéritonéale. Il y aurait, donc, ralentissement d'absorption pour ces deux substances. Notons enfin que les sels de cuivre seuls en injection intraveineuse produisent l'ovulation chez la lapine.

Les globules rouges du sang ont également un pouvoir d'augmentation. D'après Mc Shan et Meyer (158) cette propriété est due à l'hémoglobine. La même quantité de fer contenu dans l'hémoglobine n'avait pas d'effet. Les globulines qui produisent un précipité avec la gonadotropine étaient dépourvues d'action.

Breneman (17) a constaté l'effet d'augmentation

de chlorophylle et de l'hémine en présence de pyridine après mélange *in vitro* avec des gonadotropines hypophysaires. D'après B. Giedosz (86), la vitamine C accroîtrait l'action des gonadotropines urinaires et hypophysaires.

Il semble acquis, actuellement, que toutes ces substances (du moins celles dont l'étude a été approfondie) agissent en ralentissant l'absorption. Mais, il se peut qu'il y ait intervention d'autres facteurs, ou d'un autre mécanisme. Le ralentissement de l'absorption n'explique pas l'ovulation produite chez la lapine par le sulfate de cuivre sans gonadotropines, ni le fait que jusqu'ici on n'a pu agir que sur des gonadotropines hypophysaires (sauf dans le cas de la vitamine C). Il est possible qu'en plus du ralentissement de l'absorption, ces substances modifient l'état chimique et physique des principes gonadotropes.

SECONDE PARTIE

ACTION DES GONADOTROPINES SUR L'APPAREIL GÉNITAL MALE

A. Données expérimentales

1. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

On admet généralement que les gonadotropines sont des hormones ambo-sexuelles, agissant parallèlement chez la femelle et le mâle. Nous étudierons l'action des gonadotropines chez des animaux mâles en fonction de l'état de leur appareil reproductif, à savoir : des animaux impubères, adultes, hypophysectomisés et des animaux à cycle sexuel périodique.

a) *Animaux impubères.*

La plupart des expériences sur le mâle ont été faites sur l'animal impubère ou jeune. De façon générale on a observé une spermatogénèse précoce, un accroissement des cellules interstitielles, une augmentation du poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate.

Le système génital mâle est moins sensible que celui de la femelle. Les doses qui produisent un effet net sont plus élevées que chez la femelle. De

plus, un traitement fait dans un temps relativement court est souvent inefficace, l'apparition d'antihormones peut parfois empêcher la prolongation du traitement.

Testicules : l'augmentation du poids des testicules n'est pas constante. Il faut agir sur des animaux très jeunes pour obtenir une augmentation significative. C. R. Moore (151), Rubinstein et Radman (182), Boeters (9) et d'autres ont constaté une augmentation du poids du testicule de rat ou de souris avec des gonadotropines hypophysaires, urinaires ou sériques. Mais cette augmentation est relativement limitée, 20-200 p. 100 d'après Moore. Chez les oiseaux les testicules réagissent plus facilement (Reiss, Pick et Winter (169) ; Evans et Simpson (58) ; Byerly et Burrows (26) ; Leblond (130), etc...).

Spermatogénèse : L'augmentation du poids du testicule ne signifie nullement une activité accrue de la lignée germinale qui ne peut être affirmée que par vérification histologique. On cherche évidemment à obtenir la présence de spermatozoïdes dans la lumière des tubes. Mais la transformation de spermatides en spermatozoïdes est un processus lent qui prête à des erreurs d'interprétation. Ainsi Moore (151) a-t-il choisi comme critère morphologique de la spermatogénèse chez le rat mâle la première apparition de noyaux allongés dans des spermatides en voie d'évolution. Ces noyaux, qui se colorent fortement, ressemblent à des fers de lance (spear heads). On les voit pour la première fois chez des rats normaux de 33 jours ; leur date d'apparition est assez constante. Mais la plupart des auteurs

se basent sur l'apparition de spermatozoïdes (la queue) et l'élargissement du diamètre des tubes séminifères, critères qui sont sujets à critiques.

Chez le rat ou la souris, la plupart des travaux indiquent que les gonadotropines ne produisent pas une spermatogénèse précoce. Moore (151) a injecté des extraits de sérum de jument gravide (S.J.G.), d'urine de femme enceinte (UFE), d'urine d'homme normal, d'hypophyse de mouton et une suspension d'hypophyse de mouton, à des rats de moins de 35 jours : il a observé une augmentation du diamètre des tubes séminifères, sans apparition précoce de spermatides en fer de lance. Cole, dans un premier travail (33 a) a constaté une accélération de la spermatogénèse après une injection de SJG ; mais dans un deuxième travail (33) plusieurs injections du même produit n'ont pas provoqué ce phénomène. Rubinstein (181) en opérant avec l'urine de castration a constaté une prolifération de la lignée germinale (mitoses) sans maturité précoce. Chez le singe, Engle n'a pas constaté une accélération de la spermatogénèse après injections de gonadotropines hypophysaires et urinaires.

Les auteurs suivants maintiennent que des gonadotropines urinaires gravidiques, d'homme normal ou l'implantation d'hypophyse chez des rats ou souris impubères produisent une spermatogénèse précoce : Steinach et Kun (212), Voss et Loewe (226), Belanewetz (5), Bourg (13), Neumann (160), Butcher (24), Morrell (155).

Certains travailleurs ont constaté une stimulation de la ligne germinale sans apparition de spermatozoïdes : Borst (12), Boeters (9), et Rubinstein.

La spermatogénèse précoce a été mise en doute

ou niée par : Laurent (127), Kraus (125), de Jongh (119), Molien, d'Amour et Gustavson (150), Schockaert (194), Smith et Leonard (209), Moore (151), Cole (33), Rubinstein (181).

Chez des animaux présentant un cycle sexuel périodique on a pu démontrer que des gonadotropines avaient une action remarquable sur la stimulation de la spermatogénèse.

D'autre part, on a pu démontrer une spermatogénèse précoce chez les oiseaux : Schockaert (192), Riddle et Flemion (170), Domm et van Dyke (47) ; chez des batraciens : Burns et Buyse (23) ; chez des reptiles : Schaeffer (190), Evans (54), et Forbes (74) ; chez des poissons osseux : Cardoso (28).

Glande interstitielle : chez le rat ou la souris la glande interstitielle réagit rapidement et d'autant plus intensément que l'animal est jeune. D'après Moore (151), l'augmentation du poids du testicule est due à l'accroissement du tissu interstitiel (cependant il ne faut pas négliger l'augmentation du diamètre des tubes). La plupart des auteurs cités précédemment ont constaté l'accroissement du tissu interstitiel avec des gonadotropines hypophysaires, urinaires et sériques injectées pendant des périodes relativement courtes (jusqu'à 2-3 semaines).

Jailer (118) a constaté qu'après injection de gonadotropines urinaires à des cobayes, l'indice mitotique du tissu interstitiel a à peine dépassé le normal ; l'apport des cellules serait donc extrinsèque.

Glandes accessoires : de même les glandes accessoires augmentent de volume : jusqu'à 5.000 pour 100 par rapport aux témoins (Moore) et présentent une hyperactivité sécrétoire. Ici encore, les animaux plus jeunes réagissent mieux.

b) *Animaux adultes normaux* :

D'une façon générale les adultes normaux réagissent peu aux gonadotropines, ou tout au moins pas aussi franchement que les animaux impubères. En effet, l'action des gonadotropines peut être masquée par la sécrétion hypophysaire de l'animal adulte. Etant donné la formation continue de spermatozoïdes, il est difficile d'apprécier une action stimulatrice sur la lignée germinale.

De même pour les vésicules séminales : il est facile histologiquement, de constater une hyposécrétion, mais il est plus délicat d'affirmer une stimulation sécrétoire et surtout d'apprécier des différences quantitatives.

Il ne reste comme critères de l'action gonadotrope que l'augmentation de poids du testicule et des vésicules séminales, qui nécessite de fortes doses et parfois des injections répétées. Moore a constaté que des rats de 75 jours réagissaient beaucoup moins que ceux de 35 jours. Un rat de 6 mois n'a pas réagi du tout.

Traitement prolongé : Collip et ses collaborateurs (39) ont constaté que des injections répétées tous les jours pendant 60-90 jours provoquaient une atrophie des glandes accessoires. Smith et Leonard (209) ont noté une régression du testicule après 40-60 jours pour l'animal adulte normal et 20-30 jours pour l'animal hypophysectomisé. Il est probable que la formation d'anti-hormones intervient dans ce phénomène.

c) *Animaux à cycle sexuel périodique* :

Chez des animaux présentant un cycle sexuel pé-

riodique il est aisé de mettre en évidence l'action des gonadotropines sur la spermatogénèse. Pendant les périodes de repos sexuel, il n'y a pas de spermatozoïdes, leur apparition témoigne donc de l'action gonadotrope.

Allanson, Rowlands et Parkes (1) ont constaté que chez le furet l'administration de gonadotropines fait apparaître des spermatozoïdes pendant la période de repos sexuel.

Wells et Moore (230) ont injecté des extraits de SJG et UFE et de l'hypophyse fraîche à des écureuils qui présentent (dans les conditions du laboratoire) une période d'activité sexuelle de janvier à juin-juillet. Les produits énumérés ont fait apparaître des spermatozoïdes chez des animaux jeunes pendant la période de repos sexuel (juillet-décembre) ; le poids des testicules a augmenté. Chez les animaux adultes les extraits de SJG et UFE ont produit des effets analogues ; l'hypophyse fraîche n'a pas eu d'action ni sur la spermatogénèse ni sur le poids testiculaire.

Les hypophyses de ces animaux adultes contiennent peu d'hormone gonadotrope pendant la période de repos ; la quantité de gonadotropines augmente considérablement au moment de l'activité sexuelle. La castration empêche la diminution des gonadotropines de l'hypophyse pendant la période d'inactivité. Chez les impubères on trouve peu (ou pas) de gonadotropines à deux mois et on note une augmentation quelques semaines avant l'apparition des spermatozoïdes (Wells, 229). Moore (151) a démontré qu'en maintenant les écureuils à une température constante de 4° C., on empêche la périodicité sexuelle.

On peut conclure que pendant le repos sexuel la sécrétion gonadotrope hypophysaire de ces animaux est inhibée par des facteurs extrinsèques. L'administration de gonadotropines réalise un remplacement réel de l'activité gonadotrope hypophysaire. D'ailleurs, Wells et Overholser (231) ont constaté que chez des écureuils hypophysectomisés pendant la période de repos, l'administration de SJG, UFE, et urine d'homme a produit une stimulation des glandes accessoires et l'apparition de spermatozoïdes.

Il semble donc que lorsque la sécrétion gonadotrope hypophysaire est diminuée ou très faible (comme chez des écureuils pendant la période de repos sexuel), l'introduction d'extraits gonadotropes divers dans l'organisme pourrait suppléer à la sécrétion qui fait défaut. Les réactions qui sont produites dans ce cas sont identiques à celles déterminées par la sécrétion hypophysaire physiologique. Chez des animaux adultes ou prépubertaires, la sécrétion hypophysaire masque l'action des gonadotropines introduites dans l'organisme. Celles-ci stimulent les fonctions gamétogénétiques et endocrines du testicule sans produire des modifications qualitatives. Il en résulte une réaction d'ordre quantitatif qu'il est souvent difficile d'apprécier.

d) *Animaux hypophysectomisés :*

L'hypophysectomie s'efforce de réaliser un état analogue au repos sexuel en supprimant la sécrétion gonadotrope hypophysaire. Mais l'hypophyse est un organe à fonctions multiples et son ablation agit sur d'autres glandes endocrines qui ont d'im-

portantes relations physiologiques avec le système reproducteur. La thérapeutique gonadotrope ne peut suppléer qu'une partie de la sécrétion hypophysaire, d'où source d'erreurs. Les expériences d'ablation de l'hypophyse suivie de traitement par diverses gonadotropines ont leur importance; il faut néanmoins compléter ces résultats par des expériences sur des animaux normaux.

Smith et ses collaborateurs ont établi dans une longue série de travaux l'action des gonadotropines sur des rats et singes privés d'hypophyse. Chez le rat après ablation de l'hypophyse on trouve encore des mitoses et des spermatogonies dans les tubes séminifères (l'hypophysectomie pouvant être considérée comme complète). Le nombre de cellules de Sertoli est peu augmenté (Smith, 205). Pendant plusieurs mois après hypophysectomie on observe encore des mitoses et la formation de cellules sexuelles qui sont détruites dans la lumière des tubes séminifères (Smith, 207). Leur formation est moins rapide que normalement et on ne trouve jamais de spermatides. L'hypophyse est donc nécessaire pour la maturation des spermatogonies et la formation des spermatozoïdes; sans elle l'évolution de la lignée germinale s'arrête au stade de spermatogonies. Les testicules diminuent considérablement de volume et deviennent mous et flasques. La structure générale ressemble à celle d'un rat impubère.

Chez les singes (*Macacus Rhesus*) il y a disparition de toutes les cellules germinales, sauf quelques spermatogonies périphériques. On ne trouve guère que des cellules de Sertoli ou cellules indifférenciées. Ces modifications surviennent vers le sixième jour après l'ablation. Les testicules de singes ne de-

viennent pas aussi mous que ceux de rat, et ne diminuent pas de volume pendant les premiers dix jours.

En résumé, après hypophysectomie, les testicules de singes et de rats adultes reviennent à leur état prépubertaire qui est différent dans chacune de ces espèces.

Il est plus difficile de maintenir ou de ramener les testicules à un état normal chez le singe que chez le rat. Chez des singes un traitement par des gonadotropines (extrait d'hypophyse de mouton et de SJG) après involution des testicules a été inefficace. Le même traitement institué immédiatement après hypophysectomie a maintenu la spermatogénèse. La cessation du traitement a produit une involution et une diminution du poids du testicule. Chez des rats l'administration de gonadotropines permet de maintenir la spermatogénèse immédiatement après hypophysectomie, ou de la restaurer s'il y a eu involution.

D'après Smith, cette différence entre le singe et le rat pourrait être attribuée au fait que les testicules du premier reviennent à un état plus différencié et inactif que ceux du second. Il est possible qu'avec de fortes doses et un traitement prolongé on puisse obtenir des résultats analogues. Mais il est difficile d'entreprendre un traitement prolongé, étant donné la formation d'anti-hormones.

Collip et Selye (37) ont administré des extraits gonadotropes placentaires à des rats privés d'hypophyse. Ils ont constaté une hypertrophie du tissu interstitiel et un état normal des glandes accessoires, mais une diminution du poids testiculaire et une dégénérescence des tubes séminifères.

May (145) a greffé des hypophyses de rats d'un

jour dans la chambre antérieure de l'œil de rats privés d'hypophyse. Il a constaté une croissance normale des testicules.

Smith et Leonard (210) ont traité des rats hypophysectomisés par des extraits d'UFE. Si le traitement a été institué immédiatement après l'opération il y avait ralentissement de l'atrophie et de l'involution du testicule. Si le traitement a été institué quelques temps après l'ablation, il y avait stimulation des tubes séminifères, augmentation du diamètre et apparition des spermatides et spermatozoïdes. Dans les deux cas il y avait une action manifeste sur les accessoires et le tissu interstitiel.

Greep, Fevold et Hisaw (89 a, 90) ont administré des fractions de maturation folliculaire (FMF) et de lutéinisation (FL) à des rats impubères et adultes hypophysectomisés. Chez des adultes, l'administration de FMF immédiatement après hypophysectomie a permis de maintenir la spermatogénèse, mais n'a pas empêché la régression des glandes accessoires ; l'administration de FL a permis de maintenir la spermatogénèse et les accessoires. L'administration de FM 15 jours après l'ablation a restauré la spermatogénèse sans avoir une action sur les accessoires, tandis que L.H., dans les mêmes conditions, agit sur les deux éléments du testicule ainsi que sur les accessoires. Chez des animaux impubères, FMF agit uniquement sur les tubes séminifères et F.L. sur le tissu interstitiel.

e) *Cultures de testicule :*

M. C. Dux a bien voulu nous communiquer les premiers résultats des travaux qu'il a entrepris dans

le laboratoire du Prof. Verne, à l'Institut du Cancer. Il a constaté que l'UFE (Antélobine) a peu d'effet sur la croissance d'une culture de testicule d'un rat de 10 jours ; par contre, la différenciation cellulaire est plus avancée en comparaison avec celle des témoins. Cette nouvelle méthode d'étude des hormones gonadotropes pourra dans l'avenir éclaircir l'action cellulaire de ces principes.

f) *Unicité ou pluralité des réactions.*

Trouve-t-on chez le mâle des réactions qualitatives distinctes, parallèles à la folliculisation et la lutéinisation après administration de telle ou telle gonadotropine ?

Chez des animaux impubères (rats ou souris), les résultats ne sont pas concluants. Nous avons vu que Moore a constaté une stimulation des accessoires et du tissu interstitiel avec des extraits d'U.F.E., de S. J.G., d'hypophyse de mouton (seule l'urine de l'homme a été inefficace). Ces mêmes produits (sauf le S.J.G.) ont agit sur le poids du testicule. Or, l'U. F.E., pour ne citer qu'un exemple, est surtout lutéinisante chez la femelle, mais agit ici sur les deux éléments du testicule.

Rubinstein (182) a constaté que la F.M.F. agit à la fois sur l'épithélium germinatif et le tissu interstitiel.

Animaux adultes : il est difficile de se prononcer car le plus souvent la spermatogénèse continue masque l'action des gonadotropines. Pourtant, Rubinstein (181) a pu déterminer une prolifération des cellules germinales et une augmentation du tissu in-

terstitiel par l'administration d'extrait d'urine de castration qui est surtout folliculisante chez la femelle.

Chez des animaux en état de repos sexuel : Wells et Moore ont constaté que des extraits d'U.F.E., S.J. G. et d'hypophyse de mouton produisaient une spermatogénèse précoce et une augmentation du poids testiculaire chez des animaux adultes et impubères. Seule, l'hypophyse de mouton n'a pas agi sur le mâle adulte.

Il semble que de diverses gonadotropines qui ont une action folliculisante ou lutéinisante chez la femelle n'exercent pas une action correspondante chez le mâle dont la sécrétion hypophysaire fait défaut physiologiquement.

Animaux hypophysectomisés : Des expériences de Greep et ses collaborateurs, il ne semble pas que la F.M.F. et la F.L. ont chacune une action distincte. Smith, Engle et Tyndale (208) ont constaté que l'urine de castration ou de ménopause (presqu'exclusivement F.M.F.) a pu maintenir la fonction spermatogénétique des animaux privés d'hypophyse sans agir sur le tissu interstitiel, et les glandes accessoires. L'U.F.E. agit à la fois sur les cellules séminifères et le tissu interstitiel.

Oiseaux : Schockaert a démontré que le testicule du coq et du canard est très sensible à l'hormone gonadotrope hypophysaire; mais la lignée spermatique et le tissu interstitiel réagissent parallèlement. L'U.F.E. est totalement inactive. Evans (58) a constaté que le testicule de pigeon impubère n'était pas sensible aux extraits de S.J.G., d'urine de ménopause et de carcinome du testicule. Leblond (130) a pu

obtenir un développement rapide du testicule du pigeon avec la F.M.F. d'hypophyse de mouton, et une réduction du volume du testicule avec une F.M.F.

Les expériences sur les oiseaux tendent à démontrer deux réactions distinctes. Mais, d'une façon générale, cette classe donne une réaction testiculaire plus sensible que les autres. Il ne faut donc pas confondre une sensibilité qui est peut-être liée à une classe avec une réaction à telle ou telle substance.

Indépendamment de la question d'unité ou de pluralité des hormones gonadotropes, il semble que les réactions que présente l'appareil génital mâle après administration de gonadotropines ne sont pas parallèles à celles que l'on observe chez la femelle. Il est probable que la lignée spermatogénétique et la glande interstitielle ne constituent pas deux éléments aussi distincts et séparés que le follicule de de Graaf et le corps jaune. Il faut se garder de vouloir transposer au mâle tous les faits acquis par expérimentation chez la femelle.

2. PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

a) *Tumeurs.*

L'administration d'hormones gonadotropes à des animaux porteurs de certaines tumeurs aurait une action inhibitrice sur la croissance de celles-ci. D'une façon générale il semble que les sarcomes sont moins sensibles à l'action des gonadotropines que les épithéliomes. H. Zondek et ses coll. (244) ont signalé une inhibition de la carcinome de Francfort (inoculée chez des rats) après traitement par un extrait d'U.F.E. Engelberth-Holm et ses coll. (51) ont cons-

taté une action analogue sur la leucémie des poules; avec un sarcome ils ont observé un retard de croissance. Cruveilhier et ses coll. (41) ont étudié l'influence de l'hormone gonadotrope sur l'évolution de la tumeur de Shope du lapin. L'administration de gonadotropine pendant 18 jours a produit un arrêt de la croissance de la tumeur; après 3 semaines de traitement on a observé sa régression et au bout d'un mois sa disparition. Un extrait hypophysaire total a été inefficace.

Flaks et Ber (69) ont constaté que des jeunes souris porteuses d'un sarcome d'Erlich greffé étaient insensibles à l'action d'un extrait d'U.F.E (le même extrait a produit une lutéinisation chez toutes les souris-témoins). Des rats impubères ou pubères porteurs de tumeurs présentaient le même état réfractaire, qui devenait apparent quand la tumeur a atteint une certaine taille. Le principe gonadotrope administré n'est pas altéré, ni absorbé par la tumeur. Les auteurs concluent à l'intervention d'une substance toxique sécrétée par la tumeur.

b) *Tuberculose.*

L'influence de la grossesse sur la tuberculose a incité un certain nombre d'auteurs à rechercher l'action de gonadotropines sur l'évolution de la tuberculose expérimentale. Chez des rats, lapins et des cobayes mâles, l'administration d'extraits d'U.F.E. et de S.J.G. a retardé l'évolution de la tuberculose; l'extrait de placenta a été inefficace et l'extrait hypophysaire avait une action plutôt aggravante (Steinach et Klein, 213). Bourgeois et Boquet (14) ont constaté que l'hormone gonadotrope et l'hormone

mâle renforcent nettement la résistance du cobaye mâle. L'action de la gonadotropine est imputable à l'hypersécrétion de l'hormone mâle.

3. RECHERCHES PERSONNELLES

a) *Conditions expérimentales.*

Nous avons étudié les effets de l'administration prolongée de divers gonadotropines chez le rat mâle adulte. A cet effet nous avons utilisé : 1. Un extrait d'urine de femme enceinte (Antélobine); 2. Un extrait d'hypophyse de bœuf (la poudre acétonique de lobe antérieur est reprise en milieu alcalin (technique d'Evans) et on utilise la fraction soluble à pH 4,8); 3. Un extrait d'hypophyse de cheval (Gonadhormone) (1), (2); 4. Un extrait de sérum de jument gravis (3).

Les animaux ont été divisés en groupes de 10; chaque groupe (sauf un : les témoins) a reçu deux fois par semaine des injections sous-cutanées d'un extrait donné. L'expérience a duré 8 semaines pour le groupe d'urine de femme enceinte (U.F.E.), 10 semaines pour le groupe d'hypophyse de cheval, 9 semaines pour le groupe d'hypophyse de bœuf et 5 semaines pour celui de sérum de jument gravis (S.J.G.). En plus, un groupe d'animaux a reçu dix injections de S.J.G. en 2 semaines.

Les doses des divers extraits employés sont diffi-

(1) Nous remercions les Etablissements Byla qui ont mis ces extraits à notre disposition.

(2) Dans le cas du bœuf, il s'agit d'un mélange d'hypophyses d'animaux de l'espèce bovine provenant de l'abattoir de Paris-Vaugirard. Dans le cas du cheval, il s'agit d'un mélange d'hypophyse d'animaux de l'espèce chevaline provenant de l'abattoir hypophagique Decroix.

(3) Hormone gonadotrope Roussel.

cilement comparables entre elles, puisque dans chaque cas le titrage a été fait avec un autre test. Les doses totales pour chaque groupe sont : U.F.E-250 U.R. (équivalent à 25 U.L.) ; hypophyse de cheval-200 U.S. (équivalent à 10 U.L.) ; hypophyse de bœuf-180 U.L. ; S.J.G.-52 et 120 U. Evans (équivalent à 200 et 480 U.L.). Ces doses traduisent l'action gonadotrope des extraits seulement sur l'animal réactif qui a servi pour le titrage. C'est ainsi que l'hypophyse de bœuf qui a une action lutéinisante faible agit sur la lapine mais n'est active chez le rat ou la souris qu'à des doses très fortes.

Quatre jours après la dernière injection les animaux ont été sacrifiés. Les testicules et vésicules séminales ont été prélevés et pesés à l'état frais, puis fixés dans le liquide de Duboscq-Brasil : les corps thyroïdes ont été fixés dans le même liquide. Les hypophyses et les surrénales ont été fixées dans du formol salé à 15 p. 100 et pesées après fixation. Les testicules, vésicules séminales et les corps thyroïdes ont été colorés par l'hématoxyline de Masson-Mann et les hypophyses par la méthode de Cleveland et Wolfe (32).

b) Résultats.

VARIATIONS PONDÉRALES DES ORGANES (EN GRAMMES) :

	Poids moy.		Testicules		Vés. séminal.		Hypophyses		Surrénales	
	au déb.	à la fin	Poids pour moyen	100g.	Poids pour moyen	100g.	Poids pour moyen	pour 100 g.	Poids pour moyen	pour 100 g.
Témoins.....	115	182	2,173	1,490	1,278	0,700	0,0067	0,0037	0,0094	0,0050
U. F. E.....	191	225	2,341	1,040	1,632	0,725	0,0055	0,0024	0,0164	0,0072
Hypophyse de cheval...	126	167	2,399	1,400	1,441	0,860	0,0059	0,0046	0,0127	0,0076
Hypophyse de bœuf....	108	230	2,792	1,210	1,316	0,570	0,0065	0,0028	0,0103	0,0045
S. J. G. (1).....	198	208	2,476	1,190	0,951	0,460	—	—	—	—
S. J. G. (2).....	174	174	2,790	1,600	2,430	1,400	0,0061	0,0035	0,0112	0,0064

(1) Administration prolongée. — (2) Administration courte.

Le tableau donne le poids des organes, ainsi que le poids corporel moyen de chaque groupe d'animaux. Etant donné la divergence de doses il est difficile de comparer les effets des divers extraits. Nous considérerons donc chaque groupe séparément. Après administration prolongée le poids des testicules et légèrement augmenté par rapport aux témoins dans tous les groupes, sauf celui de l'U.F.E. Le poids des vésicules séminales est augmenté avec certains extraits (le UFE et hypophyse de cheval) est diminué avec d'autres (SJG et hypophyse de bœuf). Après administration de courte durée, l'augmentation du poids des vésicules séminales et des testicules est considérable. D'une façon générale les surrénales sont augmentées de poids; les hypophyses montrent des variations pondérales inconstantes. Parfois il semble que le poids des hypophyses est diminué quand il a y eu diminution concomitante des organes génitaux. En général, il est difficile d'établir une relation étroite entre la variation du poids des organes génitaux et celle des glandes endocrines.

Histologie. — Les testicules (tubes séminifères et tissu interstitiel) sont très peu modifiés. Dans le groupe d'U.F.E., il semble qu'il y a eu diminution des couches de spermatogonies, quoique des spermatozoïdes sont toujours présents. D'ailleurs, on trouve des spermatozoïdes assez nombreux dans les tubes séminifères de tous les animaux traités. L'épithélium de tous les animaux traités est normal, même dans les groupes où il y a eu diminution du poids de cet organe.

Les corps thyroïdes sont en état de légère hyperactivité. Nous ne pouvons donc pas confirmer dans les conditions expérimentales les travaux de Buck

et Aron qui ont constaté une hyperactivité thyroïdienne nette après administration d'urine de femme enceinte. Mais dans nos expériences il faut tenir compte du fait, que le rat est un mauvais animal réactif pour apprécier les effets de l'hormone thyrotrope, hypophysaire, qui d'après ces auteurs serait libérée par les gonadotropines.

Les hypophyses (qui ont été examinées dans les groupes d'extraits d'hypophyse de bœuf et de cheval et celui de S.J.G. à administration courte) révèlent une augmentation des cellules basophiles caractérisées par leur grande taille et par une inclusion périphérique, et la présence de cellule de castration. Nous n'essayerons pas de faire une comparaison entre le nombre de cellules de castration que l'on trouve dans chaque groupe, étant donné les divergences des doses et de durée du traitement (9 semaines pour l'hypophyse de bœuf, 10 semaines pour l'hypophyse de cheval et 2 semaines pour le S.J.G.). Constatons simplement la présence de cellules de castration dans le lobe antérieur d'hypophyse d'animaux ayant reçus ces extraits.

c) *Interprétation et discussion.*

Nous pouvons donc confirmer chez le rat mâle, les constatations de Collip et ses coll. chez la femelle, relatives à l'apparition de cellules de castration après administration de gonadotropines hypophysaires de porc. Nous apportons cependant certains faits nouveaux qui sont en contradiction avec les travaux de Collip, à savoir : 1° L'extrait de S.J.G. administré pendant 2 semaines à suffit pour déterminer l'apparition de cellules de castration. Collip a constaté

un minimum de 4 semaines pour faire apparaître le même phénomène. Signalons toutefois que dans nos expériences les doses de S.J.G. ont été très fortes; 2^e Collip a constaté une atrophie ovarienne, des signes d'involution et absence de lutéinisation et de maturation folliculaire en même temps que l'apparition de cellules de castration. Dans nos expériences on ne constate pas d'atrophie des organes génitaux; les testicules sont toujours augmentés de poids et les vésicules séminales n'ont un poids inférieur à celui des témoins que dans un seul groupe (extrait d'hypophyse de bœuf). Nous n'avons pas constaté de signes histologiques d'involution des tubes séminifères, du tissu interstitiel ou des vésicules séminales. Avant de les sacrifier, 4 animaux du groupe ayant reçu l'hypophyse de bœuf ont été mis en reproduction avec 7 femelles, qui ont eu par la suite des portées normales (8 en moyenne par portée).

Nous avons, donc, des preuves morphologiques et physiologiques que ces animaux, qui présentent des cellules de castration dans le lobe antérieur d'hypophyse, ne sont nullement stériles.

Deux interprétations sont à considérer : a) Il est possible que les cellules que l'on trouve après administration de gonadotropines ne sont pas identiques dans leurs détails cytologiques aux cellules de castration. Même dans ce cas les modifications peuvent traduire deux stades sécrétoires de la même cellule; b) Les cellules vacuolisées basophiles qui sont couramment appelées cellules de castration ne sont pas une réaction cellulaire limitée à la castration. Gatz (83) a proposé de les appeler « cellules de stérilité » car il a constaté leur apparition après destruction de l'épithélium germinatif par divers moyens

(cryptorchidie, radiothérapie, etc.). Mais dans nos expériences nous avons apporté la preuve que les animaux n'étaient pas stériles.

; Cette dernière hypothèse nous semble la plus vraisemblable. Il est difficile pour le moment d'entrevoir le mécanisme de formation de cellules dites de castration après administration de gonadotropines hypophysaires ou sériques sans lésions de l'épithélium germinatif.

B. Hormones gonadotropes chez l'homme

1. APPRÉCIATION DU TAUX HORMONAL

Chez l'homme, la recherche de gonadotropines dans le sérum ne se fait que rarement; les méthodes employées dans ce cas donnent des résultats inconstants. Le plus souvent on les recherche dans l'urine, suivant les principes qui ont été exposés dans la première partie de ce travail.

a) *Elimination à l'état normal.*

On a pu extraire de l'urine d'homme normal une gonadotropine comparable aux gonadotropines urinaires de castration ou de ménopause (Morrell, 155). Cet extrait produit une stimulation folliculaire et une augmentation du poids de l'utérus chez des rats impubères (Lewin et Tyndale, 133). Chez la chienne on a pu constater une stimulation folliculaire et une réaction œstrale (Leathem et Morell, 129). Chez la chienne castrée l'extrait n'exerce aucun effet.

Par les méthodes quantitatives usuelles il est difficile d'apprécier le taux de gonadotropine contenu dans l'urine d'homme normal. Cependant, Catchpole et ses coll. (31) ont pu effectuer ces dosages sur l'utérus de souris de 21 jours en employant une

méthode d'extraction basée sur la précipitation par l'acide tungstique. Avant 11 ans on trouve 2 U.S. dans les urines totales de 24 h.; de 12 à 13 ans - - 2 à 10 U.S. et chez l'homme adulte - - 10 U.S.; Saerthe (184) a trouvé une excrétion augmentée chez des vieillards; on ne doit pas considérer l'excrétion augmentée que quand celle-ci dépasse 50 U. S.

Henderson et Rowlands (110) ont dosé le pouvoir gonadotrope de l'hypophyse d'homme normal. De 1 à 2 ans on y trouve peu de gonadotropines, de 2 à 20 ans on constate une augmentation progressive qui s'élève brusquement vers 70 ans. On peut affirmer qu'il y a chez l'homme un certain parallélisme entre le pouvoir gonadotrope de l'hypophyse et l'excrétion urinaire.

b) Elimination à l'état pathologique.

Tumeurs génitales. L'excrétion d'hormones gonadotropes dans certaines tumeurs de testicules est actuellement un fait bien connu. L'excrétion urinaire est très augmentée dans les séminomes, chorio-épithéliomes, tératomes, et en général dans toutes les tumeurs embryonnaires du testicule. Nous n'insisterons pas sur la quantité d'hormones excrétée qui peut atteindre plusieurs centaines d'U.S. (nous rappelons que l'excrétion ne doit pas être considérée comme pathologique qu'au delà de 50 U.S.). Par contre, la définition pharmacodynamique de l'hormone excrétée s'est avérée très importante pour le diagnostic et le pronostic.

Les séminomes, dont le pronostic est favorable, sont caractérisés par une excrétion gonadotrope dé-

pourvu d'action lutéinisante, tandis que les tumeurs choriales donnent une excrétion mixte, folliculissante et lutéinisante (Hamburger, 99). Des réactions négatives n'ont aucune valeur, car dans de nombreux cas (séminomes et tumeurs choriales), l'excrétion gonadotrope fait défaut.

L'excrétion gonadotrope dans les cas de chorio-épithéliome du testicule donne des réactions identiques aux gonadotropines urinaires gravidiques (Evans et Simpson, 59). L'administration des gonadotropines de chorioépithéliome produit une lutéinisation et une folliculisation chez le rat hypophysectomisé, une augmentation du poids de l'ovaire du rat impubère et du pigeon, ainsi que du testicule de pigeon (Fevold et ses coll., 62). L'urine des malades atteints de tératome du testicule est capable de produire un sérum antigonadotrope chez le lapin. Ce sérum anti inhibe l'antigène et aussi l'U.F.E. (Twombly, 223).

Les faits relatifs à l'origine des gonadotropines ont été exposés dans un chapitre précédent. Notons, que d'après Hamburger, l'excrétion gonadotrope dans les cas de séminome est d'origine hypophysaire. Bergeret, Caroli, Millot et Simonnet (6) ont étudié l'excrétion hormonale dans un cas de séminome avec gynécomastie. Le taux de gonadotropine sérique a augmenté progressivement, dépassant les quantités que l'on trouve pendant la grossesse. Par contre, la folliculinémie a diminué. L'étude de l'hypophyse a révélé les mêmes modifications que l'on trouve pendant la grossesse. Ceci semble confirmer, dans une certaine mesure, l'origine hypophysaire de ces gonadotropines.

L'excrétion gonadotrope dans les cas de tumeurs

testiculaires cesse 2 semaines après ablation (Wade et Adams, 227).

Tumeurs extra-génitales : La présence de gonadotropines dans les cas de tumeurs extra-génitales est encore mal élucidée. McCullagh et Cuyler (157) ont trouvé une réaction de Friedman positive (ovulation chez la lapine), dans les tumeurs hypophysaires. La radiothérapie hypophysaire était parfois suivie d'une diminution marquée de l'excrétion gonadotrope.

Castration : Nous ne reviendrons pas sur les propriétés biologiques des gonadotropines de castration qui ont été étudiées dans un chapitre précédent. Hamburger (98) a constaté que l'excrétion gonadotrope est augmentée chez des hommes castrés depuis 3 semaines et jusqu'à 14 ans.

Affections endocriniennes : On possède peu de données à ce sujet. Zondek (236) n'a pas trouvé une excrétion gonadotrope élevée dans l'homosexualité, l'impotence et l'eunuchoidisme. Hamburger (98) a confirmé ces données.

Hypertension : Kjellin et Kylin (124) ont constaté la présence de gonadotropines dans les urines et dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints d'hypertension essentielle. Dicker (46) a confirmé l'excrétion gonadotrope dans les urines de ces malades. Par contre, Scarf et Israël (189) l'ont retrouvé dans deux cas sur 12. Van Bogaert et van Brasile (224) ont trouvé des gonadotropines dans le L.C.R. de 3 malades sur 19. Henderson et Rowlands (110) ont constaté que le pouvoir gonadotrope des hypophyses des malades avec hypertension intracrânienne était plus variable que chez les hommes nor-

maux. Il n'y avait pas de relation entre la durée de l'hypertension et le pouvoir gonadotrope.

2. UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

a) *Mode d'administration.*

Expérimentalement, l'administration par voie buccale est inefficace. L'activité gonadotrope des extraits hypophysaires est presque complètement détruite par la pepsine et l'acide chlorhydrique (Rydin, 183). McShan et Meyer (158, 159) ont traité des extraits hypophysaires de mouton et des fractions de maturation folliculaire et de lutéinisation par la trypsine et la ptyaline. Ils ont constaté que le principe lutéinisant est détruit par la trypsine et résiste à l'action de la ptyaline. Le principe folliculisant, au contraire, est détruit par la ptyaline et n'est pas modifié par la trypsine. Pourtant chez l'homme, l'administration par voie buccale a été très employée et s'avère efficace (Rydin). Il est probable que ce mode d'administration exige de plus grandes quantités de produit et il est préférable de s'adresser à la voie parentérale si possible.

Extraits employés. — Il est encore difficile de juger de la valeur et des indications des divers gonadotropines employées en thérapeutique. Il semble qu'on ait employé le plus souvent des extraits urinaires ou sériques gravidiques. Cependant, d'après Aschheim, Hisaw, il serait préférable de s'adresser à des gonadotropines hypophysaires si possible.

b) *Indications.*

L'emploi des gonadotropines dans l'insuffisance ou défaut de la spermatogénèse était pleinement justifié par l'expérimentation. Cependant, chez l'homme les tentatives de stimulation de la spermatogénèse ont donné des résultats plutôt médiocres. Huberman et ses coll. (117) ont traité 10 hommes adultes atteints de stérilité, d'origine endocrinienne par des gonadotropines urinaires gravidiques ou de castration. Dans 9 cas ils ont constaté une augmentation du nombre des spermatozoïdes, mais jamais de la fécondité. Par contre, Brosius (19) a constaté une apparition de la spermatogénèse dans 6 cas d'azoospermie, après administration de gonadotropines urinaires gravidiques. Chez un sujet qui a été traité pendant 3 ans, le nombre des spermatozoïdes diminuait nettement quand on arrêta le traitement. Séguy (194 a.) a traité 10 hommes qui présentaient un sperme déficient par des gonadotropines urinaires et sériques. Il n'a constaté aucune amélioration, mais au contraire une aggravation certaine.

Chez l'homme normal il semble que les gonadotropines aient une action au moins passagère. Rubinstein (180) a traité 6 hommes normaux par des injections intra-musculaires de gonadotropines urinaires pendant 5-9 semaines (environ 1.000 U.R. par semaine). Dans tous les cas on a pu constater une augmentation du nombre total des spermatozoïdes après 4-7 semaines de traitement; 2-5 semaines après cessation du traitement le sperme est redevenu normal. On a parfois noté des modifications de la morphologie, la vitalité ou la motilité des spermatozoïdes.

Il est donc difficile d'agir avec des gonadotropines sur les troubles de la spermatogénèse. Par contre l'homme normal paraît être assez sensible à l'action des gonadotropines. Il est possible qu'en modifiant les doses, le mode d'administration et en employant des extraits plus purifiés on puisse obtenir des résultats plus satisfaisants.

Cryptorchidie. Schapiro (191) a le premier employé des gonadotropines dans le traitement de la cryptorchidie. Depuis, ce traitement a été appliqué avec succès par des nombreux auteurs. Lombard (139) a traité des sujets cryptorchides avec un extrait antéhypophysaire pendant 6 mois. Il a constaté une migration testiculaire (parfois en quelques semaines), une augmentation de taille des testicules et du cordon. Le scrotum et le cordon sont devenus extensibles et souples permettant d'attirer jusqu'au fond du scrotum un testicule jusque là haut situé. Moricard et ses coll. (153) concluent que les gonadotropines constituent le traitement de choix pour l'ectopie testiculaire. Cependant il est sans effet dans les cas d'ectopie intra-péritonéale et inutile dans les cas de testicules oscillants. Lawrences et Harrison (128), conseillent d'appliquer ce traitement surtout dans les cas où l'ectopie est due à des troubles endocriniens; les ectopies unilatérales sont dues en général à des facteurs mécaniques.

Nous n'insisterons pas sur les modalités du traitement qui varient suivant chaque auteur. McCahey (155) pense que 1.000 U.R. en plusieurs injections suffisent pour assurer une migration testiculaire (sauf dans les ectopies intra-abdominales où 2.000 U.R. sont justifiables). Si les sujets ne réagissent pas à ces doses il serait inutile de continuer le traite-

ment. Cependant la plupart des auteurs emploient des doses beaucoup plus fortes (13.000 U.R. d'après Turner, 220). Thompson et ses coll. (216) conseillent d'arrêter le traitement dès qu'apparaissent les premiers symptômes de puberté précoce.

Il est acquis actuellement que les gonadotropines constituent un traitement excellent de la cryptorchidie. Etant donné les résultats satisfaisants que l'on obtient il est justiciable d'essayer ce traitement avant d'avoir recours à la chirurgie.

Quelques tentatives de traiter des affections endocrines, autres que celles citées, par des gonadotropines ne sont pas concluantes et ne permettent pas de juger de leurs résultats. Plum (167) a appliqué les gonadotropines dans le traitement du syndrome de Babinski-Frœlich. Il a constaté un développement marqué des organes génitaux, sans modifications du métabolisme, ni de la distribution adipeuse. Zondek et Kœhler (240) signalent des résultats satisfaisants dans la cachexie hypophysaire, surtout quand il y a amaigrissement progressif, des troubles des échanges aqueux et un abaissement du métabolisme de base.

On a essayé de traiter un grand nombre d'affections qui ne relèvent pas directement d'une insuffisance génitale par des gonadotropines. Nous ne citerons que l'acné, qui a fait l'objet de travaux suivis. Lawrence (127 a.) et Rosenthal (173) ont rapporté des résultats favorables dans l'acné juvénile. Ils supposent que l'insuffisance gonadotrope joue un rôle primordial dans la pathogénie de cette affection. Par contre, McCarthy et Hunter (156) ont appliqué ce traitement sans succès. Williams et Nomland (233) ont étudié 39 cas d'acné. Des dosages hormonaux systématiques ont révélé un dysfonction-

nement hypophysaire et testiculaire chez 41 p. 100 des sujets mâles. Cependant, le traitement par des gonadotropines ne s'est montré qu'un peu plus efficace que le traitement local.

Il semble que l'acné peut justifier d'un traitement par des extraits gonadotropes, surtout après échec du traitement local.

c) *Anti-hormones.*

L'administration, même prolongée, de gonadotropines à l'homme ne provoque pas la formation de substances anti-gonadotropes. Dorff (48) n'a pas pu trouver d'hormones anti-gonadotropes dans le sérum de 19 adolescents traités par des gonadotropines urinaires depuis 2 à 5 mois. Spence, Scowen et Rowlands (211) ont recherché le pouvoir inhibant du sérum d'homme traité pendant 7 mois avec des extraits urinaires gravidiques et hypophysaires de porc. Ils ont confirmé l'absence de substances inhibantes; cependant, le sérum d'hommes traités par l'hypophyse de porc avait un léger effet pro-gonadotrope. Saphir et ses coll. (185) ont également conclu à l'absence de substances anti-gonadotropes après administration de gonadotropine urinaire gravidique.

L'absence de formation de substances anti chez l'homme après administration de gonadotropines se trouve en contradiction formelle avec l'expérimentation animale. Ce phénomène est-il lié à l'impossibilité de l'organisme humain de former des substances anti-gonadotropes, ou bien aux modalités d'administration de ces hormones ? Guy Laroche et H. Simonnet (126 a.) ont constaté que le sérum de certains malades pouvait présenter spontanément (en

dehors de tout traitement hormonal) une action anti-gonadotrope, une action gonadotrope (il est probable qu'il s'agit d'une action pro-gonadotrope) ou être dépourvu de tout effet anti ou pro-gonadotrope. Il semble, donc, que l'organisme humain peut produire des substances ayant un pouvoir inhibant vis-à-vis des gonadotropines, dans des conditions encore obscures. Il est possible qu'on puisse provoquer l'apparition d'un pouvoir inhibant en variant les modalités de l'administration ou la composition chimique des gonadotropines.

Nous voulons attirer l'attention sur l'intérêt que pourrait avoir les anti-hormones dans le traitement des états d'hyperfonctionnement hypophysaire. Si la production des anti-hormones dans l'organisme humain est actuellement exclue, il est possible que les anti-hormones produites dans l'organisme animale aient une action empêchante chez l'homme, en réalisant en quelque sorte une immunité passive. A notre connaissance, des expériences dans cette direction n'ont jamais été tentées.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1. Pour apporter plus de clarté aux travaux relatifs aux hormones gonadotropes, il est souhaitable que l'on adopte une terminologie au moins provisoire basée sur les besoins de l'expérimentation. Dans ce travail nous avons adopté le terme gonadotropine ou gonadotrope suivi de l'origine du principe.

2. En ce qui concerne le titrage des principes gonadotropes, il est préférable d'adopter plusieurs tests, étant donné la complexité des effets produits par les diverses préparations.

3. Il est impossible actuellement de prendre position sur la question de l'unicité ou pluralité des principes gonadotropes, les faits expérimentaux se rapportant à ce problème n'étant pas concluants. Il faut attendre la définition chimique de ces principes pour se prononcer.

4. Les principes gonadotropes urinaires et sériques gravidiques sont, en partie du moins, d'origine placentaire. L'origine des gonadotropines urinaires et sériques ne sera définitivement résolue qu'avec la purification chimique des extraits.

5. L'animal mâle ne réagit pas de la même façon

aux gonadotropines que l'animal femelle. Il faut se garder d'établir un parallélisme trop étroit entre les actions dans l'un et l'autre sexe.

6. Chez l'animal, l'injection de gonadotropines détermine l'apparition d'un pouvoir « anti-hormonal » dans le sérum. Jusqu'ici l'administration des gonadotropines à l'homme n'a jamais provoqué l'apparition d'anti-hormones. Ceci n'exclut pas la possibilité pour l'organisme humain de former des substances ayant un pouvoir inhibant vis-à-vis des gonadotropines.

7. La cryptorchidie constitue actuellement la principale indication des gonadotropines. On n'agit que difficilement sur les déficiences de la spermatogénèse. Il est possible que des résultats plus satisfaisants puissent être obtenus en employant des extraits plus purifiés permettant l'utilisation des doses plus élevées.

Recherches personnelles.

1. L'administration prolongée à des rats mâles adultes de gonadotropines provenant d'urine de femme enceinte, de sérum de jument gravide, d'hypophyse de cheval ou de bœuf ne détermine pas des modifications histologiques notables des testicules et des vésicules séminales. Le poids des testicules est peu modifié par rapport aux témoins; le poids des vésicules séminales est augmenté avec certains extraits (urine de femme enceinte et hypophyse de cheval) et diminué avec d'autres (sérum de jument gravide et hypophyse de bœuf).

2. On a constaté la présence de cellules dites de castration dans le lobe antérieur d'hypophyse d'animaux ayant reçu des extraits d'hypophyse de cheval et de bœuf.

3. L'administration pendant une courte période d'un extrait de sérum de jument gravisée détermine, contrairement à l'administration prolongée, une augmentation notable du poids du testicule et des vésicules séminales ainsi que l'apparition de cellules de castration dans le lobe antérieur d'hypophyse.

4. Ces extraits dans les conditions expérimentales n'ont pas produit des modifications histologiques du corps thyroïde.

5. Ces faits expérimentaux conduisent à retirer aux cellules basophiles vacuolisées (dites cellules de castration), la signification histo-physiologique qu'on leur a attribué jusqu'ici, puisqu'elles peuvent coexister avec un épithélium germinatif qui n'est pas en voie d'involution.

Vu : *Le Doyen,*

TIFFENEAU.

Vu : *Le Président,*

LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLONSON M., ROWLANDS I. W., et PARKES A. S. — *Proc. Roy. Soc. London. B.*, 115 ; 410-421 ; 1934.
2. D'AMOUR M. C. et F. E. — *J. Pharm. Exp. Therap.*, 62 ; 263-283 ; 1938.
3. ARON M. et KLEIN M. — *C. R. Soc. Biol.*, 130 ; 702 ; 1939.
4. ASKEW F. A. et PARKES A. S. — *Biochem. J.*, 28 ; 1495-1497 ; 1933.
5. BELANEWEITZ S. — *Virchow's Arch.*, 274 ; 585 ; 1929.
6. BERGERET A., CAROLI J., MILLOT J. L. et SIMONNET H. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 53 ; 849-56 ; 1937.
7. BISCHOFF F. — *Amer. J. Physiol.*, 121 ; 765-770 ; 1938.
8. BIZE P. R. — *Bull. Méd.*, 48 ; 803-811 ; 1937.
9. BOETERS H. — *Deut. Med. Wnschr.*, 56 ; 1082-1085 ; 1930.
10. DE BOISSEZON P. — *Bull. Hist. Appl.*, 13 ; 129-136 ; 1936.
11. DE BOISSEZON P. — *C. R. Soc. Biol.*, 127 ; 276-8 ; 1938.
12. BORST M. et GOSTIMIROVIC D. — *Munch. Med. Wnschr.*, 78 ; 19-24 ; 1931.
13. BOURC R. — *Arch. Biol.*, 41 ; 245-341 ; 1931.
14. BOURGEOIS P. et BOQUET M. — *C. R. Soc. Biol.*, 128 ; 983-984 ; 1938.
15. BOYCOTT M. et ROWLANDS I. W. — *Brit. Med. J.*, 1 ; 1097-1100 ; 1938.
16. BRANDT R. et GOLDHAMMER. — *Z. Immun.forsch.*, 88 ; 79-80 ; 1936.
17. BRENNEMAN W. R. — *Endocrinology*, 24 ; 488-493 ; 1939.
18. BRINDEAU A., HINGLAIS H. et M. — *Pr. Méd.*, 42 ; 1657-1660 ; 1934.
19. BROSIUS W. L. — *Endocrinology*, 19 ; 69-76 ; 1935.
20. BROUHA L. et SIMONNET H. — *C. R. Soc. Biol.*, 103 ; 561-563 ; 1930.
21. BUCK F., BLUM E. et ARON M. — *C. R. Soc. Biol.*, 130 ; 920-922 ; 1939.
- 21 a. *Bull. d'Hygiène de la S. D. N.*, 7 ; 957-969 ; 1938.
22. BUNDE C. A. et HELLBAUM A. A. — *Amer. J. Physiol.*, 125 ; 290-295 ; 1939.
23. BURNS R. K. et BUYSE A. — *J. Exp. Zool.*, 67 ; 115-135 ; 1934.
24. BUTCHER E. O. — *Anat. Rec.*, 54 ; 87-107 ; 1932.
25. BUTCHER E. O. et PERSIKE E. C. — *Endocrinology*, 23 ; 501-506 ; 1938.
26. BYERLY, T. C. et BURROWS, W. H. — *Endocrinology*, 22 ; 366-369 ; 1938.

27. CAHEN, R. et ARDOINT, P. — *C. R. Soc. Biol.*, 123 ; 547-549 ; 1936.
28. CARDOSO, D. M. — *C. R. Soc. Biol.*, 115 ; 1347 ; 1934.
29. CARRIÈRE, G., MOREL, J. et GINESTE, P. J. — *C. R. Soc. Biol.*, 126 ; 44-46 ; 1937.
30. CARTALND, G. F. et NELSON, J. W. — *Amer. J. Physiol.*, 122 ; 201-206 ; 1938.
31. CATCHPOLE, H. R., GREULICH, W. W. et SOLLENBERGER, R. T. — *Amer. J. Physiol.*, 123 ; 32 ; 1938.
32. CLEVELAND, R. et WOLFE, J. M. — *Anat. Rec.*, 51 ; 409-413 ; 1932.
33. COLE, H. H. — *Amer. J. Anat.*, 59 ; 299-231 ; 1936.
- 33 a. COLE, H. H., GUILBERT, H. R. et GOSS, H. — *Amer. J. Physiol.*, 102 ; 227-240 ; 1932.
34. COLE, H. H. et SAUNDERS, F. I. — *Endocrinology*, 19 ; 199-208 ; 1935.
35. COLLIN, R. — Hypophyse. II série ; Nancy, 1937 ; p. 186.
36. COLLIP, J. B. — *Endocrinology*, 15 ; 315-323 ; 1931.
37. COLLIP, J. B., SELYE, H. et THOMPSON, D. L. — *Nature*, 131 ; 56 ; 1933.
38. COLLIP, J. B., SELYE, H. et WILLIAMSON, J. E. — *Endocrinology*, 23 ; 279-284 ; 1938.
39. COLLIP, J. B., THOMPSON, D. L., MCPHAIL, M. K. WILLIAMSON, J. E. — *Canad. Med. J.*, 24 ; 201-210 ; 1931.
- 39 a. COURRIER, R. et KEHL, R. — *C. R. Soc. Biol.*, 100 ; 711 ; 1929.
40. CRAINICEANU, A., COPELMAN, BANU, et SARBON. — *C. R. Soc. Biol.*, 125 ; 227-228 ; 1937.
41. CRUVEILHIER, L., HAGUENAU, J., THIEULIN, G. et VIALA, C. — *C. R. Soc. Biol.*, 127 ; 485-486 ; 1938.
42. CUTULY, E. et E. C. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 37 ; 477-480 ; 1937.
43. CUTULY, E., MCCULLAGH, D. R. et CUTULY, E. C. — *Endocrinology*, 21 ; 241-248 ; 1937.
44. CUTULY, E., MCCULLAGH, D. R. et CUTULY, E. C. — *Amer. J. Physiol.*, 121 ; 786-793 ; 1938.
45. DIAZ, J. T., PHELPS, D., ELLISON, E. T. et J. C. BURCH. — *Amer. J. Physiol.*, 121 ; 794-799 ; 1938.
46. DICKER, E. — *C. R. Soc. Biol.*, 124 ; 303-304 ; 1937.
47. DOMM, L. V. et Van DYKE, H. B. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 30 ; 349-350 ; 1932.
48. DORFF, G. B. — *Endocrinology*, 22 ; 669-673 ; 1938.
49. DUSHANE, G. P., LEVINE, W. T., PFEIFFER, C. O. et WITSCHL, E. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 33 ; 339-345 ; 1935.
50. ENGEL, P. — *Endokrinologie*, 20 ; 86-92 ; 1938.
51. ENGELBRETH-HOLM, J., MEYER, A. R. et UHL, E. — *Acta Path. Microb. Scand.*, 14 ; 481-490 ; 1937.
52. ENGLE, E. T. — *Endocrinology*, 16 ; 509 ; 1933. *Amer. J. Physiol.*, 106 ; 145-155 ; 1933.
53. v. EULER, H. et ZONDEK, B. — *Skand. Arch. Physiol.*, 68 ; 232-244 ; 1934.
54. EVANS, L. T. — *Science*, 81 ; 468-469 ; 1935.
55. EVANS, H. M., MEYER, K. et SIMPSON, M. E. — *Amer. J. Physiol.*, 100 ; 141-156 ; 1932.
56. EVANS, H. M. et SIMPSON, M. E. — *J. Amer. Med. A.*, 91 ; 1337 ; 1928.

57. EVANS, H. M. et SIMPSON, M. E. — *Anat. Rec.*, 60 ; 405-421 ; 1934.
58. EVANS, H. M. et SIMPSON, M. E. — *Anat. Rec.*, 60 ; 423-435 ; 1934.
59. EVANS, H. M. et SIMPSON, M. E. — *Anat. Rec.*, 17 suppl. ; 61 ; 1936.
60. EVANS, H. M., SIMPSON, M. E. et AUSTIN, P. R. — *J. Exp. Med.*, 58 ; 545-559 ; 1933.
- 60 a. EVANS, H. M., SIMPSON, M. E. et PENCHARZ, R. I. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 32 ; 1048 ; 1935.
61. FEVOLD, H. L. — *J. Chem. Educ.*, 10 ; 174 ; 1933.
62. FEVOLD, H. L., FISKE, V. M. et NATHANSON, I. T. — *Endocrinology*, 24 ; 578-579 ; 1939.
63. FEVOLD, H. L. et HISAW, F. L. — *Amer. J. Physiol.*, 109 ; 655-665 ; 1934.
64. FEVOLD, H. L., HISAW, F. L. et GREEP, R. O. — *Amer. J. Physiol.*, 117 ; 68-74 ; 1936.
65. FEVOLD, H. L., HISAW, F. L. et GREEP, R. O. — *Endocrinology*, 21 ; 343-345 ; 1937.
66. FEVOLD, H. L., HISAW, F. L., HELLBAUM, A. A. et HERTZ, R. — *Amer. J. Physiol.*, 104 ; 710-723 ; 1933.
67. FEVOLD, H. L., HISAW, F. L. et LEONARD, S. L. — *Amer. J. Physiol.*, 97 ; 291-230 ; 1931.
68. FISCHER, F. G. et ERTEL, L. — *Z. Physiol. Chem.*, 202 ; 83-96 ; 1931.
69. FLAKS, J. et BER, A. — *Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, 77 ; 239-249 ; 1938.
70. FLUHMAN, C. E. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 30 ; 1014-1016 ; 1933.
71. FLUHMAN, C. E. — *Amer. J. Obst. Gynec.*, 30 ; 584-589 ; 1935.
72. FLUHMAN, C. E. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 32 ; 1595-1596 ; 1935.
73. FLUHMAN, C. E. — *A. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, 17 ; 350-360 ; 1938.
74. FORBES, T. R. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 31 ; 1129-1130 ; 1934.
75. FOSTER, M. A. — *Amer. J. Physiol.*, 121 ; 633-639 ; 1938.
76. FOSTER, M. A. et FEVOLD, H. L. — *Amer. J. Physiol.*, 121 ; 625-632 ; 1938.
77. FOSTER, M. A. et HISAW, F. L. — *Endocrinology*, 21 ; 249-259 ; 1937.
78. FRANCK, S. — *C. R. Soc. Biol.*, 119 ; 419-421 ; 1935.
79. FRIEDMAN, M. H. — *Amer. J. Physiol.*, 90 ; 617-622 ; 1929.
80. FRIEDMAN, M. H. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 37 ; 645-646 ; 1937.
81. FRIEDMAN, M. H. et G. S. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 31 ; 842-843 ; 1934.
82. FRIEDMAN, H. M. et G. S. — *Amer. J. Physiol.*, 125 ; 486-490 ; 1939.
83. GATZ, A. J. — *Anat. Rec.*, 70 ; 619-641 ; 1938.
84. GAYET, R., CUNY L. et QUIVY, D. — *C. R. Soc. Biol.*, 129 ; 197-201 ; 1938, 129 ; 261-264 ; 1938.
85. GEGERSON, H. G., CLARK, G. R. et KURZROK, R. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 35 ; 193-195 ; 1936.
86. GIEDOSZ, B. — *C. R. Soc. Biol.*, 129 ; 339-341 ; 1938.
87. GOODMAN, L. — *Anat. Rec.*, 59 ; 223-251 ; 1934.
88. GORDON, M. B. — *N. Y. State J. Med.*, 36 ; 1313-1319 ; 1936.
89. GORDON, A. S., KLEINBERG, W. et CHARIPPER, H. A. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 36 ; 484-486 ; 1937.

- 89 a. GREEP, R. O. et FEVOLD, H. L. — *Endocrinology*, 21 ; 611-618 ; 1937.
90. GREEP, R. O., FEVOLD, H. L. et HISAW, F. L. — *Anat. Rec.*, 65 ; 261 ; 1936.
91. GRUMBRECHT, P., KELLER, F. et LOESER, A. — *Klin. Wschr.*, 17 ; 801-805 ; 1938.
92. GUSTUS, E. L., MEYER, R. K. et DINGLE, J. H. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 33 ; 257-261 ; 1935.
93. GUTMAN, C. et DALSACE, J. — *C. R. Soc. Biol.*, 118 ; 973-974 ; 1935.
94. GUYÉNOT, E. — *C. R. Soc. Biol.*, 129 ; 119-122 ; 1938.
95. GUYÉNOT, E., PONSE, K. et DOTRENS, E. — *Arch. Anat. Hist. Emb.*, 20 ; 15-218 ; 1935.
96. HABERLANDT, L. — *Phliger's Arch.*, 216 ; 525-533 ; 1927.
97. HAMBURGER, C. — *C. R. Soc. Biol.*, 112 ; 99-102 ; 1933.
98. HAMBURGER, C. — *Acta Path. Microb. Scand.*, 17 suppl. ; 1-181 ; 1933.
99. HAMBURGER, C. — Colloque Singer-Polignac, Paris, p. 345-360 ; 1938.
100. HAMBURGER, C. et PEDERSON-BJERGAARD, K. — *Quart. J. Pharm. Pharmac.*, 11 ; 186-191 ; 1938.
101. HAMILTON, J. B. et WOLFE, J. M. — *Endocrinology*, 22 ; 360-365 ; 1938.
102. HARDY, L. M., BIGLER, J. A. et SCOTT, H. V. — *Amer. J. Dis. Child.*, 56 ; 989 ; 1938.
103. HARROW, B. and SHERWIN. — The chemistry of the hormones. London, 1934.
- 103 a. HARTMANN, M. et BENZ, F. — *Nature*, 142 ; 115 ; 1938.
104. HAUPSTEIN, P. et OTTO, U. — *Klin. Wschr.*, 17. ; 1724-1728 ; 1938.
105. HAYWARD, S. J., POLLOCK, J. H. et LEOB, L. — *Amer. J. Physiol.*, 125 ; 113-118 ; 1939.
106. HECKEL, N. J. — *Endocrinology*, 22 ; 111-114 ; 1938.
107. HELLBAUM, A. A. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 30 ; 641-642 ; 1933.
108. HELLBAUM, A. A. et GREEP, R. O. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 38 ; 902-904 ; 1938.
109. HELLER, C. G., LAUSON, H. et SEVRINGHAUS, E. L. — *Amer. J. Physiol.*, 121 ; 364-378 ; 1938.
110. HENDERSON, W. R. et ROWLANDS, I. W. — *Brit. Med. J.*, 1 ; 1094-1097 ; 1938.
111. HERLANT, M. — *C. R. Soc. Biol.*, 129 ; 57-58 ; 1938.
112. HERTZ, R. et HISAW, F. L. — *Amer. J. Physiol.*, 108 ; 1-13 ; 1934.
113. HERTZ, R. et MEYER, R. K. — *Endocrinology*, 21 ; 756-761 ; 1937.
114. HISAW, F. L., FEVOLD, H. L. et GREEP, R. O. — *A. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, 17 ; 147 ; 1938.
115. HOFFMANN, F. — *Klin. Wschr.*, 16 ; 79-81 ; 1937.
116. HOHLWEG, W. et CHAMARRO, A. — *Klin. Wschr.*, 16 ; 196-197 ; 1937.
117. HUBERMAN, J., ISRAELOFF, H. W. et HYMOWITZ, B. — *Endocrinology*, 21 ; 67-72 ; 1937.
118. JAILER, J. W. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 39 ; 281 ; 1938.
119. DE JONCH, S. E. — *Phliger's Arch.*, 226 ; 547-548 ; 1931.

120. KABAC, J. — *J. Biol. Exp. Med* (U.R.S.S.), cité dans *Physiol. Abstr.*, 22 ; 824 ; 1937.
121. KATZMAN, P. A., WADE, N. J. et DOISY, E. A. — *Endocrinology*, 21 ; 1-7 ; 1937.
122. KATZMAN, P. A., WADE, N. J. et DOISY, E. A. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 38 ; 122-126 ; 1938.
123. KING, A. G. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 30 ; 1182-1183 ; 1933.
124. KJELLIN, T. et KYLIN, E. — *Deut. Arch. Klin. Med.*, 176 ; 683-689 ; 1934.
125. KRAUS, E. J. — *Klin. Wnschr.*, 9 ; 1493-1495 ; 1930.
126. LAROCHE, G. et SIMONNET, H. — *Ann. Méd.*, 33 ; 124-157 ; 1933.
- 126 a. LAROCHE, G. et SIMONNET, H. — *C. R. Soc. Biol.*, 121 ; 416-419 ; 1936.
127. LAURENT, G. — *C. R. Soc. Biol.*, 104 ; 115-117 ; 1930.
- 127 a. LAWRENCE, C. H. — *J. Amer. Med. A.*, 106 ; 983-987 ; 1936.
128. LAWRENCE, C. H. et HARRISON, A. M. — *New Eng. J. Med.*, 217 ; 89-94 ; 1937.
129. LEATHEM, J. H. et MORRELL, J. A. — *Endocrinology*, 23 ; 164-170 ; 1938.
130. LEBLOND, C. P. — *C. R. Soc. Biol.*, 127 ; 1248-1251 ; 1928.
131. LEOB, L. — *Endocrinology*, 16 ; 129-145 ; 1932.
132. LEONARD, S. L. — *Anat. Rec.*, 72 suppl., 119, 1938.
133. LEVIN, L. et TYNDALE, H. H. — *Endocrinology*, 21 ; 85 ; 1937.
134. LEVIN, L. et TYNDALE, H. H. — *Endocrinology*, 21 ; 619-628 ; 1937.
135. LI, R. C. — *Chinese J. Physiol.*, 13 ; 323-326 ; 1938.
136. LIPSCHUTZ, A., FUENTE-ALBA et VIVALDI, T. — *C. R. Soc. Biol.*, 118 ; 226-229 ; 1935.
137. LIPSCHUTZ, A. et REYES, G. — *C. R. Soc. Biol.*, 109 ; 1330-1332 ; 1932.
138. LOESER, A. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 161 ; 730-731 ; 1931.
139. LOMBARD, P. — *Bull. Mem. Soc. Nat. Chir.*, 60 ; 878-879 ; 1934.
140. MAHNERT, cité par RIVOIRE, R., *Pr. Méd.*, n° 20 ; 380-382 ; 1939.
141. MAKEPIECE, A. W., WEINSTEIN, G. L. et FRIEDMANN, M. H. — *Endocrinology*, 22 ; 667-668 ; 1938.
142. MARRIAN, G. F. et BUTLER, G. C. — *Ann. Rev. Biochem.*, 6 ; 303 ; 1937.
143. MARSHALL, P. G. — *Nature*, London, 141 ; 605 ; 1938.
144. MARTINS, T. — *C. R. Soc. Biol.*, 119 ; 753-755 ; 1935.
145. MAY, R. M. — *C. R. Soc. Biol.*, 120, 867-870 ; 1935.
146. MEMBRIVES, J. R. — *C. R. Soc. Biol.*, 127 ; 695-697 ; 1938.
147. MEYER, R. K. et HERTZ, R. — *Amer. J. Physiol.*, 120 ; 232-237 ; 1937.
148. MEYER, R. K., LEONARD, S. L., HISAW, H. L. et MARTIN, S. J. — *Endocrinology*, 16 ; 655-665 ; 1932.
149. MIRSKAIA. — *Proc. Roy. Soc. Edin.*, 50 ; 104 ; 1930.
150. MOLIEN, M., D'AMOUR, E. F. et GUSTAVSON, R. G. — *Endocrinology*, 17 ; 285-298 ; 1933.
151. MOORE, C. R. — *Amer. J. Anat.*, 59 ; 63-88 ; 1936.
152. MOORE, C. R. et PRICE, D. — *Amer. J. Physiol.*, 99 ; 197-208 ; 1931.
153. MORICARD, R., BIZE, P. R. et SAULNIER, F. — *Soc. de Pédiat.*, 35 ; 477-509 ; 1937.
154. MORICARD, R. et GOTHIE, S. — *C. R. Soc. Biol.*, 128 ; 509-512 ; 1938.

155. MORRELL, J. A. — *Anat. Rec.*, 55 ; 29-30 ; 1933.
- 155 a. McCahey, J. F. — *Penn. Med. J.*, 41 ; 359-363 ; 1938.
156. MCCARTHY, L. et HUNTER, O. B. — *Arch. Derm. Syph.*, 35 ; 211-215 ; 1937.
157. McCULLAGH, E. P. et CUYLER, W. K. — *Endocrinology*, 21 ; 8-19 ; 1937.
158. McSHAN, W. H. et MEYER, R. K. — *Amer. J. Physiol.*, 119 ; 574-579 ; 1937.
159. McSHAN, W. H. et MEYER, R. K. — *J. Biol. Chem.*, 126 ; 361-365 ; 1938.
160. NUEMANN, H. O. — *Z. Gynäk.*, 55 ; 407-415 ; 1931.
161. NOETHER, P. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 160 ; 369-374 ; 1931.
162. PALMER, A. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 37 ; 295-296 ; 1937.
163. PARKES, A. S. et ROWLANDS, I. W. — *J. Physiol.*, 88 ; 305-311 ; 1936.
164. PARKES, A. S. et ROWLANDS, I. W. — *Lancet*, 232 ; 924-926 ; 1937.
165. PEYSSAKOVITCH, M., cité par TSCHAYKOVSKY, *Rev. Endocrinologie*, 14 ; 40-46 ; 1936.
166. PHILIPP, E. — *Klin. Wnschr.*, 17 ; 797-800 ; 1938.
167. PLUM, P. — *Acta Med. Scand.*, 93 ; 65-84 ; 1937.
168. PFEIFFER, C. A. — *Amer. J. Anat.*, 58 ; 195-225 ; 1936.
169. REISS, M. PICK, R. et WINTERS, K. A. — *Endokrinologie*, 12 ; 18-22 ; 1933.
170. RIDDLE, O. et FLEMION, F. — *Amer. J. Phys.*, 87 ; 110-123 ; 1928.
171. RILEY, G. M. et WITSCHI, E. — *Endocrinology*, 23 ; 618-624 ; 1938.
172. ROBSON, J. M. — *J. Physiol.*, 92 ; 371-382 ; 1938.
173. ROSENTHAL, T. — *N. Y. State J. Med.*, 37 ; 244-248 ; 1937.
174. ROUSSY, G. et MOSINGER, M. — *C. R. Soc. Biol.*, 112 ; 1048 ; 1933.
175. ROWLANDS, I. W. — *J. Physiol.*, 90 ; 15 ; 1937.
176. ROWLANDS, I. W. — *Proc. Roy. Soc. London, B.*, 121 ; 517-532 ; 1937.
177. ROWLANDS, I. W. — Colloque Singer-Polignac, Paris, 1938.
178. ROWLANDS, I. W. — *Proc. Roy. Soc. London, B.*, 124 ; 492-503 ; 1938.
179. ROWLANDS, I. W. — *Proc. Roy. Soc. Lond. B.*, 124 ; 503-521 ; 1938.
180. RUBINSTEIN, H. S. — *Endocrinology*, 23 ; 75-78 ; 1938.
181. RUBINSTEIN, H. S. — *Endocrinology*, 23 ; 171-174 ; 1938.
182. RUBINSTEIN, H. S. et RADMAN, H. M. — *Amer. J. Physiol.*, 122 ; 319-324 ; 1938.
183. RYDIN, H. — XVI^e Congrès Internat. Physiol., Zurich, 1938, p. 146-147.
184. SAERTHE, H. — *Klin. Wnschr.*, 14 ; 376-378 ; 1935.
185. SAPHIR, W., HOWELL, K. M. et KUNSTADTER, R. H. — *Endocrinology*, 24 ; 182-186 ; 1939.
186. SAUNDERS, F. J. et COLE, H. H. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 35 ; 504-504 ; 1936.
187. SAUNDERS, F. J. et COLE, H. H. — *Endocrinology*, 23 ; 302-317 ; 1938.
188. SAWYER, M. E. M., HAMPEL, C. W. et RING, G. C. — *Amer. J. Physiol.*, 121 ; 555-564 ; 1938.

189. SCARF, M. et ISRAEL, L. — *Endocrinology*, 20 ; 180-183 ; 1936.
190. SCHAEFFER, W. H. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 30 ; 1363-1365 ; 1933.
191. SCHAPIRO, B. — *Deut. Med. Wnschr.*, 56 ; 1605-1607 ; 1930.
192. SCHOCKAERT, J. A. — *Anat. Rec.*, 50 ; 381-399 ; 1931.
193. SCHOCKAERT, J. A. — *C. R. Soc. Biol.*, 112 ; 733-736 ; 1933.
194. SCHOCKAERT, J. A. — *Amer. J. Physiol.*, 105 ; 497-507 ; 1933.
- 194-a. SEGUY, J. — *Rev. Med. Franç.*, 19 ; 703-705 ; 1938.
195. SELYE, H., COLLIP, J. B. et THOMPSON, D. L. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 31 ; 487-488 ; 1934.
196. SEYLE, H., COLLIP, J. B. et THOMPSON, D. L. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 31 ; 566 ; 1934.
197. SEVRINGHAUS, A. E. — Colloque Singer-Poignac, Paris, 1938.
198. SIMONNET, H. — *Ann. de Physiol.*, 14 ; 623-627 ; 1938.
199. SIMONNET, H. et MICHEL, E. — *C. R. Soc. Biol.*, 129 ; 918-921 ; 1938.
200. SIMONNET, H. et MICHEL, E. — *C. R. Soc. Biol.*, 130 ; 1457-1460 ; 1939.
201. SIMONNET, H. et MICHEL, E. — XII^e Réunion Assoc. Physiol., Paris, p. 418-428, 1939.
202. SIMONNET, H. et PETRESCO, J. — *Bull. Mém. Soc. Endocrin.*, n° 9-10 : 90 ; 1938.
203. SIMPSON, M. E., PENCHERZ, R. I. et EVANS, H. M. — *Anat. Rec.*, 61 suppl. ; 44 ; 1935.
204. SMITH, P. E. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 24 ; 131-132 ; 1926.
205. SMITH, P. E. — *Amer. J. Anat.*, 45 ; 205-273 ; 1930.
206. SMITH, P. E. — *J. Amer. Med. A.*, 104 ; 546-553 ; 1935.
207. SMITH, P. E. — Colloque Singer-Poignac, Paris, 1938.
207. a. SMITH, P. E. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 24 ; 131 ; 1926.
208. SMITH, P. E., ENGLE, E. T. et TYNDALE, H. H. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 31 ; 745-746 ; 1934.
209. SMITH, P. E. et LEONARD, S. L. — *Anat. Rec.*, 58 ; 145-174 ; 1933.
210. SMITH, P. E. et LEONARD, S. L. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 30 ; 1246-1248 ; 1933.
211. SPENCE, A. W., SCOWEN, E. F. et ROWLANDS, I. W. — *Brit. Med. J.*, 1 ; 66-67 ; 1938.
212. STEINACH, E. et KUN, H. — *Med. Klin.*, 24 ; 534-539 ; 1928.
213. STEINACH, M. M. et KLEIN, S. J. — *J. Exp. Med.*, 65 ; 205-217 ; 1937.
214. THOMPSON, K. W. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 35 ; 640-644 ; 1937.
215. THOMPSON, K. W. et CUSHING, H. — *Proc. Roy. Soc. Lond. B.*, 121 ; 501-517 ; 1937.
216. THOMPSON, W. O., HECKEL, N. J., THOMPSON, P. K. et DICKIE, L. F. N. — *Endocrinology*, 22 ; 59-65 ; 1938.
217. TRAINCU-RAINER, M. — *Z. f. Gynäk.*, 55 ; 1971-1977 ; 1931.
218. TRAINCU-RAINER, M. et VLADITIU, O. — *Arch. Roum. Path. Exp.*, 10 ; 372-387 ; 1937.
219. TSCHERNE, E. — *Wien. Klin. Wnschr.*, 51 ; 1072-1076 ; 1938.
220. TURNER, H. H. — *South. Med. J.*, 31 ; 381-387 ; 1938.
221. TYNDALE, H. H. et LEVIN, L. — *Amer. J. Physiol.*, 120 ; 486-493 ; 1937.
222. TYNDALE, H. H., LEVIN, L. et P. E., SMITH, P. E. — *Amer. J. Physiol.*, 124 ; 174-184 ; 1938.
223. TWOMBLY, G. H. — *Endocrinology*, 20 ; 311-317 ; 1936.

224. VAN BOGAERT et VAN BRASILE, F. — *Acta Med. Scand.*, 96 ; 56 ; 1938.
225. VAN DYKE, H. B. et WALLEN-LAWRENCE, Z. — *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 47 ; 163-181 ; 1933.
226. VOSS, H. et LOEWE, S. — *Phluger's Arch.*, 218 ; 604-609 ; 1928.
227. WADE, H. K. et ADAM, F. M. — *South. Med. J.*, 31 ; 496-501 ; 1938.
228. WALLEN-LAWRENCE, Z. et VAN DYKE, H. B. — *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 43 ; 93-124 ; 1931.
229. WELLS, L. J. — *Endocrinology*, 22 ; 588-594 ; 1938.
230. WELLS, L. J. et MOORE, C. R. — *Anat. Rec.*, 66 ; 181-200 ; 1936.
231. WELLS, L. J. et OVERHOLDER, M. D. — *Anat. Rec.*, 72 ; 231-247 ; 1938.
232. WESTMAN, A. et JACOBSON, D. — *Acta Path. Microb. Scand.*, 15 ; 445-453 ; 1938.
233. WILLIAMS, G. E. et NOMLAND, R. — *Amer. J. Med. A.*, 109 ; 564-565 ; 1937.
234. WOLFE, J. M. — *Endocrinology*, 19 ; 471-477 ; 1935.
235. YOUNG, F. E. et M. C. — *Endocrinology*, 22 ; 583-587 ; 1938.
236. ZONDEK, B. — *Klin. Wnschr.*, 11 ; 274-279 ; 1932.
237. ZONDEK, B. — *Klin. Wnschr.*, 12 ; 22-25 ; 1933.
238. ZONDEK B. et ASCHHEIM, S. — *Deut. Med. Wnschr.*, 52 ; 343 ; 1926.
239. ZONDEK, B. et ASCHHEIM, S. — *Klin. Wnschr.*, 6 ; 248-252 ; 1927 ; 7 ; 831-835 ; 1928.
240. ZONDEK, B. et KÖELER. — *Med. Klin.*, 28 ; 1125-1126 ; 1932.
241. ZONDEK, B. et SULMAN, F. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 36 ; 708-712 ; 1937.
242. ZONDEK, B. et SULMAN, F. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 37 ; 198-202 ; 1937.
243. ZONDEK, B., SULMAN, F. et HOCHMAN, G. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 40 ; 96-98 ; 1939.
244. ZONDEK, H., ZONDEK, B. et HARTOCH, W. — *Klin. Wnschr.*, 11 ; 1785-1786 ; 1932.
-

TABLE DES MATIÈRES

PREMIERE PARTIE

EFFETS BIOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES PRINCIPES GONADOTROPES	9
Propriétés générales	9
Terminologie	10
Données chimiques et physiques.....	11
A. <i>Manifestations qualitatives</i>	13
1. Distinction des effets de maturation folliculaire et de lutéinisation	13
2. Etude comparative des extraits gonadotropes.....	21
a) Lobe antérieur d'hypophyse.....	22
b) Urine de femme enceinte.....	23
c) Sérum de jument gravide.....	25
d) Urine de castration ou de ménopause.....	25
3. Origine des principes gonadotropes.....	26
a) Principes hypophysaires.....	26
b) Principes urinaires et sériques.....	27
4. Réactions sériques provoquées par les principes gonadotropes	30
a) Anti-hormones	30
b) Pro-hormones	33
5. Action des principales gonadotropes sur des glandes ondocrines	36
B. <i>Appréciation quantitative des effets des hormones gonado- trophe</i>	40
1. Titrage biologique.....	40
a) Tests	40
b) Unités	43
2. Phénomènes d'augmentation	47

DEUXIEME PARTIE

ACTION DES HORMONES GONADOTROPES SUR L'APPAREIL GÉNITAL MALE	49
A. <i>Données expérimentales</i>	49
1. Manifestations biologiques	49

a) Animaux impubères.....	49
b) Animaux adultes normaux.....	53
c) Animaux à cycle sexuel périodique.....	53
d) Animaux privés d'hypophyse.....	55
e) Cultures de testicule.....	58
f) Unité ou pluralité des réactions.....	59
2. Pathologie expérimentale.....	61
a) Tumeurs	61
b) Tuberculose	62
c) Interprétation et discussion.....	66
B. <i>Hormones gonadotropes chez l'homme</i>	69
1. Appréciation du taux hormonal.....	69
a) Elimination à l'état normal.....	69
b) Elimination à l'état pathologique.....	70
2. Utilisation thérapeutique	73
a) Mode d'administration	73
b) Indications	74
c) Antihormones	77
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	83

